

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°

546

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Marianne ALBULESCO

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 23 février 1913 à Giurgiu (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE

LA LEUCOSE AIGUË

DE L'ENFANT

Président : M. Robert DEBRÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1939

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Marianne ALBULESCO

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 23 février 1913 à Giurgiu (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE

**LA LEUCOSE AIGUË
DE L'ENFANT**

Président : M. Robert DEBRÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1939

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin), Hydrologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 DE GENNES.... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LARVIER..... Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX.... Pathologie chirurgicale
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgic.
 LE LORIER.... Obstétrique.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VAUDESCAL... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE. Clinique médicale.
AUBERTIN..... Clinique médicale.
BRULE Clinique médicale.
CHABROL Clinique médicale.
FONZELOT..... Clinique médicale.
DUVOIR Clinique médicale.
LIAN Clinique médicale.
PASTEUR-VALLERY-RADOT Clinique médicale.

MM.

SEZARY Clinique médicale.
BASSET Clinique chirurgicale.
BROCC Clinique chirurgicale.
CADENAT Clinique chirurgicale.
GATELLIER Clinique chirurgicale.
MOURE Clinique chirurgicale.
QUENU..... Clinique chirurgicale.
VELTER Clinique chirurgicale.

MM.

ECALLE..... Clinique obstétricale.
METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.....	Education Physique.
LEDoux-LEBARD.....	Radiologie clinique
RUPPE.....	Stomatologie.
WEILL-HALLE ...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

PROFESSEUR DE BACTÉRIOLOGIE

MÉDECIN DE L'HOPITAL HÉROLD

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR MAURICE LAMY

MÉDECIN DES HÔPITAUX

*Qui nous a inspiré ce travail.
Témoignage de reconnaissance.*

EXTERNAT

Stage dans les hôpitaux

Professeur SERGENT

Docteur AUBERTIN

— DELBET

— GRENET

Externat

Professeur VILLARET

— CUNÉO

— Marcel LABBÉ (*in Mémoriam*)

Docteur Maurice LAMY

Professeur NOBÉCOURT

— OMBREDANNE

A TOUS MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

INTRODUCTION

L'étude de la leucose aiguë de l'enfance a, dans ces dernières années souvent retenu l'attention des cliniciens et des hématologistes. Et en effet le nombre de travaux qui leur a été consacré est considérable. Il ne nous paraît cependant pas inutile d'y revenir, moins pour donner une nouvelle description, que pour exposer dans un travail d'ensemble, la conception actuelle de ce chapitre nosologique.

Depuis la description classique qui faisait de cette affection une entité morbide bien définie par ses caractères cliniques et hématologiques, nos conceptions ont évolué grâce à une meilleure connaissance des aspects multiples de la leucose et l'introduction parmi nos moyens d'exploration clinique courante de la ponction sternale. Cet examen, véritable biopsie de la moelle, constituant au point de vue diagnostic un des plus grands progrès récents réalisés en hématologie, nous permet l'étude *in vivo* des altérations survenant au niveau des organes hématopoïétiques au cours des affections sanguines et, pour certaines d'entre elles, nous offre une base précise d'identifica-

tion anatomique. Et en particulier en ce qui concerne la leucose aiguë la ponction sternale nous fournit un test anatomo-pathologique d'une constance remarquable, en contraste avec l'extrême polymorphisme clinique. Grâce à elle il nous est possible d'assigner à cette affection ses limites actuelles et d'en élargir le cadre au point de faire entrer les syndromes les plus dissemblables dont le seul élément commun est la prolifération leucoblastique exclusive de la moelle osseuse.

Dans ce travail, nous apportons 16 observations de leucoses, complètement étudiées tant au point de vue clinique qu'hématologique et comportant presque toutes une étude médullaire. C'est à notre connaissance le premier ouvrage publié en France qui fait une si large part à ce mode d'investigation.

M. le Professeur R. Debré a eu l'extrême obligeance de mettre à notre disposition le matériel si riche de son service, et nous lui devons la plupart de nos observations. M. le Docteur Milhit nous a très aimablement confié trois observations. Nous tenons à leur adresser très respectueusement nos remerciements et l'expression de toute notre gratitude.

Notre profonde reconnaissance va à notre Maître le Docteur Maurice Lamy, qui nous a inspiré ce travail et nous a aidé de ses conseils. Qu'il nous permette de lui témoigner notre attachement et notre entier dévouement.

HISTORIQUE

L'histoire clinique de la leucose aiguë est relativement récente et étroitement liée à l'introduction des méthodes hématologiques, en pathologie. Confondue pendant longtemps avec les septicémies mal déterminées, elle ne fut individualisée qu'en 1889 par Ebstein. La définition qu'en donnait cet auteur impliquait d'une part une durée de l'affection allant de quelques jours à quelques semaines et d'autre part l'augmentation du chiffre global des globules blancs avec prédominance de formes anormales dans le sang circulant. La description d'Ebstein fut complétée au Congrès de Berlin en 1895 par Fraenkel qui a eu le mérite de montrer que la cellule anormale qui prédomine dans le sang de la leucose aiguë est une cellule à protoplasma non granuleux, d'apparence lymphoïde.

En France l'affection fut connue à la suite des deux mémoires restés classiques de Gilbert et P.E. Weil (1899-1904).

Dans une deuxième période, un nombre considérable de travaux est consacré à l'étude de la cellule de la

leucose aiguë, dont la signification est diversement interprétée. Pour Ehrlich elle est de nature lymphoïde et la leucose aiguë est une leucose lymphoïde à évolution aiguë. Pour d'autres, elle est considérée, tantôt comme lymphoïde tantôt comme myéloïde. En France, Aubertin, P.E. Weil, Sabrazès, Bourdet, Broussolle ont souligné tout ce que cette distinction avait d'artificiel, et ils admettent qu'il s'agit d'une réaction embryonnaire dont le substratum anatomique est une cellule indifférenciée, le leucoblaste, qui traduit le réveil de l'appareil leucoformateur, bien que certaines tendances évolutives, ébauchées de cette cellule puissent parfois exister.

Les travaux récents ont surtout été consacrés aux formes atypiques de la leucose aiguë, simulant les autres syndromes hématologiques, aux formes aleucémiques, aux cryptoleucémies dont l'étude a été rendue possible par biopsie médullaire (qu'est la ponction sternale).

ETUDE CLINIQUE

Suivant la description classique, la leucose aiguë est caractérisée, au point de vue clinique, par la tétrade symptomatologique : manifestations buccopharyngées, tuméfaction de la rate et des ganglions lymphatiques, anémie fébrile, hémorragies ; au point de vue hématologique, par l'augmentation du nombre des leucocytes et le passage dans le sang circulant de nombreuses cellules sans maturation évolutive, dont la dénomination est aussi abondante que variée, cellules souches, embryonnaires, indifférenciées, leucoblastes, etc...

Ce type est peut-être le moins fréquent et, ainsi que le dit Boudet, « ne s'établit que peu à peu et n'est caractérisé que dans des cas à évolution subaiguë ». En fait, les aspects cliniques de la leucose aiguë sont d'un polymorphisme extrême. Le syndrome hématologique est lui aussi variable, même dans son terme essentiel qui est constitué par le passage de leucoblastes dans le sang, et l'on ne peut délimiter actuellement le cadre des leucoses d'une façon sûre, que par son test anatomique à savoir la réaction leucoblastique exclusive de la moelle.

Nos seize observations qui servent de fond à ce travail nous permettront de préciser certaines particularités de cette affection, en accord en cela avec les travaux parus dans ces dernières années. Ce sont elles qui nous serviront de guide de l'étude clinique et hématologique.

Circonstances d'apparition

Parmi nos seize malades nous comptons neuf filles et sept garçons. En ce qui concerne l'âge, ils se répartissent à peu près en trois groupes, le premier comprenant des enfants dont l'âge varie entre 22 mois et 3 ans 1/2, le second, des enfants de 5 à 10 ans, le troisième, de grands enfants de 12 à 13 ans. Il ne nous semble donc pas qu'il y ait prédominance d'atteinte pour le sexe masculin, ni pour le premier âge.

Symptômes

Le début de la leucose aiguë est souvent brusque, la maladie frappant un enfant dont la santé était jusque-là intacte. Il se fait quelquefois par une ascension thermique, sans signes objectifs, des frissons, de la courbature ; d'autres fois, comme chez quatre de nos malades, par une angine érythémateuse qu'une otite complique éventuellement, ou encore par une

angine ulcéreuse. Plus rarement, c'est un épisode diarrhéique qui ouvre la scène, ou même une fatigue, des douleurs vives, osseuses et articulaires, qui, lorsqu'elles surviennent chez un enfant pâle, fébrile, font penser au rhumatisme articulaire aigu.

Plus fréquemment le début est insidieux, l'enfant devient pâle, anoréxique, se plaint de fatigue et d'asthénie, maigrit et, progressivement, les symptômes se complétant, la maladie se trouve constituée.

A la période d'état, le tableau clinique est constitué par les éléments classiques dont les plus importants sont la fièvre, l'anémie, l'augmentation du volume des ganglions, du foie et de la rate, les manifestations buco-pharyngées, les hémorragies et enfin les signes ostéo-articulaires.

La fièvre est constante, presque toujours élevée au voisinage ou au-dessus de 39°, mais irrégulière, avec des chutes et des reprises brusques, défiant toute description. Le pouls est rapide, en rapport avec la température. La pâleur est toujours très marquée et souvent frappante dès le début. Elle constitue un des principaux symptômes de la maladie et elle est la traduction d'une anémie dont le degré est souvent extrême. L'état général est profondément et précocement touché. Le malade est anorexique et asthénique, maigrit rapidement, se plaint de céphalée, de courbature.

La rate est, d'après les classiques, constamment hypertrophiée. Dans certains cas, elle atteint des dimensions considérables et descend jusqu'à la fosse iliaque, ou même remplit la moitié gauche de l'abdomen. Plus souvent son volume est moindre, elle déborde de quelques travers de doigts le rebord costal. Elle est dure, lisse, parfois douloureuse. Cependant la splénomégalie n'est pas un signe d'une constance absolue et elle faisait défaut chez trois de nos malades dont la rate est restée normale pendant toute l'évolution de la maladie.

L'hypertrophie du foie est beaucoup moins fréquente et nous ne l'avons constatée d'une façon incontestable que chez cinq de nos malades.

Les ganglions lymphatiques sont fréquemment hypertrophiés, mais non constamment, et chez trois de nos malades nous n'avons pu constater la moindre augmentation de leur volume. L'adénopathie est en général localisée aux groupes sous-angulo-maxillaires et cervicaux, plus rarement axillaires ou inguinaux. Leur volume est petit ou moyen. Ils sont nettement perçus à la palpation, durs, indolores, mobiles sous la peau, sans périadénite notable. Au niveau du cou ils sont souvent plus gros, visibles à l'inspection, au point de donner au cou l'aspect proconsulaire, mais cette hypertrophie est en grande partie inflammatoire, secondaire aux lésions nécrotiques de la cavité buccale.

La suppuration ganglionnaire est rarissime, d'origine microbienne banale et elle n'existe qu'au niveau du cou. Willi la signale dans un cas. Les ganglions médiastinaux et abdominaux sont souvent intéressés, mais leur atteinte ne comporte pas habituellement de manifestations cliniques.

La constatation de cette hypertrophie spléno-ganglionnaire associée est très fréquente. Il existe toutefois des cas où l'atteinte se trouve localisée, atteinte uniquement ganglionnaire, ou bien splénomégalie isolée et enfin des cas plus rares (deux fois dans notre statistique) où du commencement à la fin de la maladie le foie, la rate et les ganglions sont normaux, le processus hyperplasique restant limité à la moelle osseuse.

Les hémorragies sont moins fréquentes que ne le veulent les classiques, puisqu'elles faisaient totalement défaut chez cinq de nos malades. Cependant leur présence dans les deux tiers des cas environ imprime un cachet particulier à l'affection. Leur date d'apparition est très variable : elles peuvent être précoces et ouvrir la scène, ou bien tardives, ne survenant qu'à la période terminale. Il peut s'agir de purpura, sous forme de petites pétéchies ou de larges placards ecchymotiques, de siège variable, occupant avec prédilection les membres inférieurs et qui revêt l'aspect du purpura *fulminans* d'Henock, (Hallé et Garnier) d'hématomes sous-cutanés, d'épistaxis, d'hémorra-

gies buccales, d'hématémèse, de moelena, d'hémoptysie, d'hémorragie génitale, urinaire, rétinienne, sous-conjonctivale, pleurale.

Les lésions bucco-pharyngées s'observent, pour les classiques, d'une façon très fréquente. Elles sont remarquables par leur tendance nécrotique. Les lèvres sont fendillées, la langue est sèche, fuligineuse, l'haleine fétide. Les gencives sont tuméfiées et violacées, puis fongueuses et sphacéliques, souvent recouvertes d'un enduit putrilagineux rouge ou grisâtre, ou bien décollées et saignant au moindre contact; les sertissures dentaires s'infiltrant de sang noirâtre, pouvant revêtir un aspect analogue à celui de la gingivite scorbutique. Les amygdales sont tuméfiées, érythémateuses ou recouvertes d'un exsudat dyphtéroïde qui a pu amener la confusion avec l'angine dyphtérique. Dans d'autres cas, elles sont le siège de lésions ulcéro-nécrotiques. L'enduit membraneux, de même que les ulcérations, peuvent s'étendre sur les piliers, le voile et les voies respiratoires supérieures et s'accompagner d'extinction de la voix.

Dans nos observations, les accidents pharyngés ont été plutôt rares (7 cas), initiaux, parfois révélateurs mais ils ont presque toujours pris l'aspect d'une pharyngite érythémateuse ou d'une amygdalite pul-tacée banale rapidement guérie. Deux fois il s'agissait d'une angine ulcéreuse, du reste vite cicatrisée. Chez

un seul malade nous avons observé des ulcérations nécrotiques des muqueuses buccale et anale.

Les manifestations osseuses et articulaires se sont révélées fréquentes dans nos observations puisque nous les avons rencontrées dans sept cas. Nous ne voulons pas parler uniquement de la douleur sternale, spontanée ou provoquée, mais des douleurs diffusés dans les os et les articulations des membres, exagérées par la marche et la station debout. Dans quelques cas ces douleurs particulièrement violentes, articulaires ou juxta-articulaires, s'accompagnant de signes physiques pouvant faire penser au rhumatisme articulaire aigu. Nous y reviendrons dans les formes cliniques.

Les vomissements et la diarrhée ne sont pas rares. Les urines de volume réduit contiennent une quantité notable d'acide urique et d'urates, termes ultimes de la dégradation des nucléoprotéïdes libérés par la destruction leucocytaire. Il existe fréquemment de l'albumine, pouvant s'accompagner d'œdème, soit généralisé, soit plus souvent localisé sur la face et aux malléoles.

Enfin d'autres localisations du processus leucémique peuvent apparaître :

— Lésions nerveuses à manifestations cliniques polymorphes où prédominent, suivant les cas, des signes d'excitation ou de déficit nerveux.

— Lésions oculaires allant des simples hémorra-

gies sous-conjonctivales à la stase papillaire et la rétinite faite d'un ensemble d'hémorragies et de nodules rétinien d'infiltration leucémique.

— Lésions cutanées, moins fréquentes que dans les leucoses chroniques. Il s'agit tantôt de lésions non spécifiques du type d'éruption scarlatiniforme transitoire, tantôt de leucémides ecthymateuses, nodulaires ou polymorphes, empruntant cependant à la leucose son double caractère hémorragique et ulcéro-nécrotique (Lambry), plus rarement de tumeurs dermiques peu nombreuses.

Notons encore l'existence possible de phlébites, otites, pleurésies hémorragiques, pour insister davantage sur les manifestations cardiaques, dont les travaux récents ont démontré l'importance. Il s'agit d'une insuffisance du muscle cardiaque que mettent en relief une tachycardie élevée, sans rapport avec la température, un bruit de galop, une dilatation cardiaque, vérifiable par l'orthocardiographie, des troubles de l'électrocardiogramme. Ces troubles, qui peuvent mener au collapsus, sont probablement liés à l'anémie et à l'insuffisance de la nutrition du myocarde. Ils ont été présents dans deux de nos cas.

L'évolution, parfois aiguë ou même suraiguë, de la maladie se fait inexorablement vers la mort. Chez un des enfants que nous avons observés la maladie brutalement installée, s'est terminée au bout de dix

jours par la mort. Dans un autre cas, la terminaison fatale est survenue au bout de quinze jours. La durée moyenne est de trois à quatre mois environ, une fois nous l'avons vue se prolonger au-delà de cinq mois. Il s'agit du reste d'approximation, car la durée de l'affection est souvent difficile à préciser, étant donné la latence du début. La mort survient dans la cachexie ou bien elle est hâtée par l'apparition d'un accident brutal, tel que l'hémorragie viscérale ou cérébro-méningée. Enfin les infections secondaires se greffent facilement sur un organisme débilité et évoluent avec une rapidité extrême. Ce sont des bronchopneumonies ou des septicémies terminales, décelables par l'hémoculture. Chez deux de nos malades nous avons vu l'anémie extrême déterminer des accidents cardiaques terminaux.

Tel est le tableau de la forme typique de la leucose aiguë. Répétons encore une fois qu'elle est rare dans son expression complète. Bien plus fréquentes sont les formes oligo-symptomatiques et atypiques auxquelles nous ferons une large part dans la suite de notre exposé.

LE SANG

Le syndrome hématologique de la leucose aiguë est constitué dans ses grandes lignes par la présence dans le sang circulant, en proportion notable, des cellules leucoblastiques, signe essentiel, par l'augmentation du chiffre absolu des globules blancs et l'anémie.

Dans ce chapitre, nous allons étudier successivement les modifications sanguines de la leucose aiguë, leurs modalités d'apparition et d'évolution, enfin la variabilité des aspects hématologiques que l'on peut rencontrer suivant les cas.

Sang total

Le temps de saignement et le temps de coagulation ne sont généralement pas modifiés, de même que la rétraction du caillot. Cependant, surtout dans les formes hémorragiques, il n'est pas rare d'observer leur allongement.

L'examen bactériologique est de peu d'intérêt. L'hémoculture reste généralement négative, hormis

quelques rares cas où elle est positive. Le rôle pathogène du microbe rencontré (streptocoque, staphylocoque, bactérium coli dans une de nos observations) ne paraît pas devoir être incriminé. Nous dirons de même de la bactériémie qui s'observe dans les stades avancés de la maladie, où il est banal d'observer des faits de ce genre, quand des altérations graves du système hématopoïétique ont paralysé les moyens de défense de l'organisme.

Globules blancs

Chiffre : l'augmentation du nombre des globules blancs est considérable pour les classiques comme un fait caractéristique de la leucose aiguë, les chiffres habituellement obtenus variant entre 50.000 et 200.000. Dans certains cas les leucocytes ont atteint 1.200.000 et 1.800.000 et dans une de nos observations 790.000. Pour Broussolle le chiffre des globules blancs dans un tiers des cas dépasse 200.000 ; dans un tiers des cas il varie entre 50.000 et 200.000 ; dans le dernier tiers il reste inférieur à 40.000.

Cette notion classique de l'augmentation du nombre des globules blancs ne peut être acceptée comme constante et tous les travaux récents viennent s'inscrire en faux.

Certaines statistiques, dont la plus remarquable,

celle de Stephen D. Mills porte sur 60 cas, mettent bien en évidence le fait, en apparence paradoxal, que l'élévation du nombre des leucocytes du sang n'est pas le caractère essentiel de la leucose aiguë. Sur les 60 malades de Mills, 38 seulement avaient plus de 10.000 leucocytes. Les formes dans lesquelles le chiffre des leucocytes reste extraordinairement bas sont au contraire très fréquentes.

En examinant nos observations nous constatons que quatre fois seulement il s'est agi d'une leucémie ou d'une sub-leucémie véritable, comportant un nombre de leucocytes supérieur à 10.000. Chez quatre enfants le nombre des leucocytes est demeuré normal jusqu'aux derniers jours et c'est seulement pendant cette période terminale que le sang a été envahi par des cellules leucoblastiques. Chez trois autres nous avons trouvé un phénomène inverse : une invasion leucémique du sang à la phase initiale, suivie d'une baisse progressive du nombre des leucocytes jusqu'à un chiffre très inférieur à la normale.

Dans cinq de nos observations les globules blancs sont restés inférieurs à 10.000 pendant toute l'évolution de la maladie et ont atteint des chiffres extrêmement bas : les examens hématologiques pratiqués la veille de la mort nous ont donné les chiffres suivants : 3750-3000-3700-1200-900, enfin 800 leucocytes. La baisse portant presque électivement sur les éléments

granuleux, on en arrive ainsi au tableau d'une granulocytopénie terminale.

Enfin dans un autre groupe nous trouvons des phases aleucémiques alternant avec des phases leucémiques. Ces phases ont été trouvées par Willi dans 28 observations sur 38 examinées, soit dans la proportion de 74 %.

Il existe donc d'après les chiffres leucocytaires trois catégories de leucoses aiguës.

— Les L. leucémiques dans lesquelles le nombre des leucocytes est rapidement élevé.

— Les L. leucémiques avec des phases aleucémiques. Ces phases pouvant être initiales, ou existant pendant les périodes de rémission.

— Les L. aleucémiques ou mêmes leucopéniques, dans lesquelles le nombre des globules blancs reste constamment inférieur au chiffre normal ou l'atteint à peine.

Quelle que soit la variété de la leucose aiguë, le nombre absolu des globules blancs va généralement en augmentant au fur et à mesure de l'évolution, bien qu'il ne soit pas rare d'observer une baisse relative dans la phase qui précède de peu la mort.

Si, après avoir établi par des numérations très fréquentes un tracé, on recherche les variations des globules blancs au cours de l'évolution de la leucose, quel que soit leur chiffre absolu, on s'aperçoit que le

tracé est rarement horizontal, même dans les formes aleucémiques. Parfois il est régulièrement ascendant, le chiffre des globules blancs allant en augmentant jusqu'à la mort. Plus souvent il est irrégulièrement ascendant et présente des ondulations : la branche ascendante est suivie d'une branche descendante. Celle-ci atteint rarement le niveau de départ de la branche ascendante, mais s'arrête généralement à un niveau supérieur. Sur le même tracé on observe deux, trois ou même plusieurs ondulations qui correspondent à des décharges leucocytaires sanguines, suivies de rémissions pendant lesquelles le chiffre des leucocytes est stable, bien que supérieur aux valeurs antérieures à la dernière poussée.

L'étude de ces tracés, faite parallèlement à l'évolution clinique, est très instructive. On y constate notamment que l'augmentation brusque du taux leucocytaire ne coïncide pas avec l'aggravation clinique mais qu'elle l'annonce en la précédant. La poussée clinique apparaît alors que la poussée leucocytaire a dépassé son point culminant et se trouve à sa phase de décroissance. Après une deuxième poussée la phase de rémission est très brève. Presque toujours la mort survient au cours d'une poussée aiguë et notamment pendant la phase de baisse du nombre des leucocytes. Cette allure de la courbe est, d'après Willi qui a fait des études très poussées, caractéristique de la leucose aiguë.

*Caractères morphologiques
des éléments de la série blanche*

Le leucoblaste. — Le renseignement hématologique capital dans les leucoses aiguës est fourni par la constatation dans le sang circulant d'une cellule jeune désignée sous des noms divers ; cellule souche, cellule indifférenciée, lymphoïdocyte, etc... Avec nos maîtres MM. Debré et Lamy, nous adoptons celui de leucoblaste.

Il s'agit d'une cellule de taille variable mesurant en moyenne 12 à 30 μ de diamètre. Certains éléments atteignent 25 μ alors que d'autres sont à peine plus grands qu'un lymphocyte normal (8 à 12 μ).

Le noyau, toujours très grand, paraît occuper à lui seul presque tout le corps cellulaire ; il est de forme ronde ou légèrement ovale, parfois aplatie, de basophilie médiocre, moindre que celle du noyau d'un lymphocyte. D'après Sabrazès « la chromatine y est disposée en écheveau de fil de lin fin, contourné, dont l'œil démêle cependant la fibre délicate et que le frottis parfois embrouillé, étalé, écrasé, au point de la réduire à des ombres méconnaissables ».

Cette disposition leptochromatique est caractéristique ; on ne rencontre jamais ces amas grossiers de chromatine qui charpentent le noyau des lymphocytes. Il possède des nucléoles bien dessinés, dont le nombre

varie de 1 à 4. Ces mêmes caractères, basophilie, disposition chromatinienne en réseau fin, présence de nucléoles se rencontrent encore dans les formes de petites tailles.

Le protoplasma est peu abondant, tantôt entourant le noyau d'une mince couronne régulière, tantôt disposé seulement d'un seul côté; le noyau est alors excentré. Il est très basophile, soit uniformément, soit plus foncé à la périphérie, la zone centrale formant autour du noyau un halo plus clair. Il ne présente pas de granulations. La réaction à la péroxydase est négative.

Contrastant avec ce type cellulaire, bien plus fréquentes sont les formes atypiques par leur taille et par les caractères nucléaires et protoplasmiques. Celles-ci sont de taille très variable, tantôt grande, tantôt dépassant à peine celle d'un lymphocyte ordinaire. Les éléments géants sont plutôt rares.

Leur forme est ronde ou ovale, parfois aplatie ou même anguleuse. Parfois elles montrent plusieurs expansions protoplasmiques fines. Le noyau domine par sa taille, au point qu'il apparaît comme l'unique constituant de la cellule. Les formes, connues sous le nom de cellules à noyau nu, sont extrêmement fréquentes et difficiles à distinguer d'avec le simple lymphocyte. La forme du noyau est ronde mais souvent irrégulière, entaillée de sillons ou d'encoches sur une

ou plusieurs faces. Ces entailles qui paraissent à un examen rapide superficielles au point de ne pas altérer le corps nucléaire sont souvent très profondes. Dans les cas extrêmes elles divisent le noyau par amitose. La structure nucléaire, quoique leptochromatique n'offre pas la régularité de la disposition chromatinienne typique ; il est rare qu'elle soit uniformément réticulaire. Les amas chromatiniens sont par place plus ou moins volumineux et donnent au noyau un aspect grossier. Sa basophilie est plus marquée, les nucléoles sont moins bien dessinés. Enfin il existe souvent des vacuoles nucléaires et des images de karyolyse.

Le protoplasma, généralement mince, formant une simple bordure autour du noyau, peut présenter une vacuolisation fine ou bien des vacuoles volumineuses formant une couronne autour du noyau.

D'autres aspects plus atypiques ne sont pas rares : éléments dont le noyau encoché offre une structure dense et compacte, contrastant avec l'aspect indifférencié du protoplasma, cellules dont le protoplasma montre un début d'acidophilie avec un noyau embryonnaire. Grawitz, Pappenheim, Naegeli ont attiré l'attention sur quelques cellules en nombre variable, dont la structure identique à celle du leucoblaste, diffère cependant par la présence dans le protoplasma de grains ou de bâtonnets très fins dénommés « granulations azurophiles ».

Les débris nucléaires qu'on rencontre fréquemment sur les étalements attestent l'extrême fragilité de ces cellules. Les figures de mitoses ne sont pas rares, surtout au cours des poussées.

Ces cellules atypiques, connues sous le nom de cellules de Rieder, seraient des formes pathologiques du leucoblaste et très voisines de celui-ci. Naegeli les désigne sous le nom de paramyéloblastes et paralymploblastes.

Le nombre des leucoblastes est très variable, parfois très nombreux au point de former la presque totalité des éléments blancs. Ils entrent plus couramment pour 50 à 80 % dans la formule leucocytaire. Cependant il n'est pas rare que leur nombre soit restreint surtout dans les formes subleucémiques ou aleucémiques. Dans ces dernières ils peuvent faire complètement défaut, et il s'agit là d'un fait capital d'une énorme importance doctrinale et pratique, soit qu'il n'y ait pas de passage dans le sang, soit que leur rareté et leur aspect atypique ne permettent pas de les identifier. Plus souvent ils sont absents à quelques examens, alors qu'on les retrouve à d'autres, leur absence étant surtout fréquente pendant le stade initial des leucoses ou bien pendant les rémissions des formes aleucémiques. Par contre on les retrouve en très grand nombre au cours des poussées et dans les formes leucémiques, dans lesquelles ils sont responsables de l'augmentation du chiffre leucocytaire absolu.

Les hémohistioblastes de Ferrata. Leur présence dans le sang des leucoses aiguës a été signalée par les auteurs italiens et allemands. Ce sont des cellules de taille assez grande, polymorphes, dont le noyau est alvéolé, irrégulier et peu dense. Le protoplasma est abondant, bleu clair, contenant souvent des granulations azurophiles.

Les myélocytes. Leur nombre varie suivant les observations de 1 à 20 %. Dans certains cas ils feraient complètement défaut. Willi, après de longues et patientes recherches, affirme qu'ils existent toujours dans les leucoses aiguës, mais qu'ils manquent souvent pendant les périodes de rémissions. Il faudra donc les rechercher au cours d'une poussée évolutive. Il peut s'agir de myélocytes vrais à granulations uniformément réparties dans le protoplasma, plus souvent de promyélocytes à granulations limitées à un segment protoplasmique, plus rarement de métamyélocytes.

Les lymphocytes. Petits ou moyens, parfois difficiles à distinguer des formes anormales du leucoblaste, figurent pour 2 à 40 % dans les pourcentages.

Les monocytes sont toujours en petit nombre et disparaissent presque complètement pendant les poussées évolutives. Pendant les phases de rémission ils sont plus nombreux mais dépassent rarement 4 %. Ils seraient pourtant très nombreux, quoique souvent atypique, dans les leucoses aiguës monocytaires.

Les polynucléaires neutrophiles sont toujours diminués d'une façon absolue et relative et cette neutropénie est dans certains cas extrême. Ces faits se sont avérés fréquents depuis la connaissance des formes aleucémiques. La granulocytopénie étant due à la disparition des éléments myéloblastiques normaux et à l'incapacité des leucoblastes pathologiques à se différencier.

Au moyen de la méthode des tracés, on constate que la neutropénie atteint son maximum à la fin des poussées et pendant la phase terminale de la leucose où elle est absolument caractéristique et que, par contre, le nombre des polynucléaires augmente au début d'une poussée et pendant celle-ci, en même temps que l'index d'Arneth se déplace vers la gauche.

Les polynucléaires éosinophiles et basophiles sont rarement tout à fait absents : ils subissent les mêmes variations numériques que les neutrophiles.

Globules rouges

Le nombre des globules rouges est toujours diminué dans des proportions variables suivant les cas. Les chiffres habituels oscillent entre 1.000.000 et 2.500.000 mais il n'est pas rare de les voir descendre aux environs de 700.000 ou 800.000. L'installation de l'anémie est précoce et son évolution progressive. Les tracés

indiquant les variations numériques des globules rouges sont dans leur allure générale descendants, tantôt progressivement, tantôt irrégulièrement, la chute globulaire se faisant par à-coups suivis d'une légère ascension passagère. Cette déglobulation brusque coïncide avec la survenue d'une poussée évolutive. La pureté des tracés a été altérée dans les observations récentes par la pratique des transfusions sanguines, qui leur impriment des oscillations ascendantes de courte durée. En effet l'influence de la transfusion est transitoire bien que parfois plus durable lorsqu'elle coïncide avec la fin de la poussée.

La valeur globulaire est presque toujours augmentée, légèrement supérieure à la normale. Les chiffres de l'hémoglobine varient dans nos observations entre 0,30 et 0,50.

La résistance globulaire, rarement mentionnée, a été recherchée dans deux de nos cas dans lesquels l'anémie était sévère. Nous avons obtenu les chiffres suivants : dans le premier cas pour le sang total l'hémolyse débute dans la solution à 6 p. 1000 elle devient totale dans la solution 4,4 p. 1000. Pour le sang déplasmatisé : hémolyse initiale à 5,8 p. 1000 et hémolyse totale à 4 p. 1000. Dans le deuxième cas : sang total : hémolyse initiale à 5,9 et totale à 4 p. 1000. Sang déplasmatisé : hémolyse initiale à 5,6 et hémolyse totale à 3,8 p. 1000.

Les signes d'hémolyse périphérique (urobilinogène et bilirubinémie augmentés) sont rarement constatés.

Sur les étalements sanguins, les hématies sont en majorité normales et bien colorées, mais on observe couramment quelques macrocytes, de la polychromatophilie, de l'anisocytose, de la poïkylocytose, des hématies granuleuses. L'existence d'hématies nucléées est constante. Leur nombre assez élevé varie entre 1 et 6 % de leucocytes. Etant donné le chiffre absolu de ceux-ci, souvent très augmenté, le chiffre absolu des hématies nucléées est souvent énorme.

Il s'agit en général de normoblastes ortho — et polychromatophiles. Leur apparition très précoce à un moment où l'anémie est peu marquée aurait pour les auteurs allemands une valeur diagnostique.

LES PLAQUETTES SANGUINES

Leur nombre est toujours diminué et montre des variations calquées sur celles des granulocytes, mais d'une façon encore plus précoce.

Dans les formes hémorragiques, la baisse de leur chiffre est particulièrement nette : elles sont généralement au nombre de 100.000 environ, mais dans certains cas plus rares on n'a observé que 20 à 30.000 par mm³.

Conclusion

Au terme de cet exposé, il nous paraît nécessaire de synthétiser les notions d'ordre pratique qui s'en dégagent. Il est aujourd'hui démontré que l'élévation du nombre des leucocytes du sang n'est pas le caractère essentiel de la leucose aiguë. On ne saurait donc compter, pour reconnaître la maladie, sur la numération des leucocytes du sang ; si leur nombre est fréquemment élevé, il peut être normal ou même abaissé. Dans cette dernière éventualité l'existence d'une grande granulocytopenie pourrait orienter le

diagnostic vers un syndrome agranulocytaire, en méconnaissant la leucose. Il ne faut donc en aucun cas rejeter le diagnostic de leucose sous prétexte qu'il n'existe pas d'augmentation du nombre des leucocytes mais, au contraire, rechercher le signe hématologique capital de la maladie qui est la présence dans le sang du leucoblaste. La constatation de ce dernier se heurte elle aussi à un certain nombre de difficultés, dues à son polymorphisme extrême.

A la place de la cellule dite indifférenciée classique, on trouvera souvent des éléments petits, déformés, où seul un examen attentif fera reconnaître leur attribut de cellules jeunes non encore arrivées à maturité : noyau moins dense que celui d'un lymphocyte et pourvu de nucléoles. La difficulté devient extrême lorsque ces cellules n'existent qu'en petit nombre sur les lames de sang. Enfin il existe des cas qui ne sont pas rares pour lesquels le diagnostic hématologique est impossible ; ce sont ceux où le leucoblaste n'apparaît pas dans la formule sanguine, malgré de patientes et multiples recherches. Avant donc que d'exclure la leucose aiguë, il est nécessaire de pratiquer la ponction sternale, qui seule peut trancher le diagnostic.

Un dernier point doit retenir notre attention : c'est l'origine génétique de la cellule de la leucose aiguë. Se basant sur les caractères morphologiques et la poten-

tialité de différenciation de celle-ci vers des formes de transition, certains se croient autorisés de reconnaître des leucoblastes myéloblastiques, lymphoblastiques et monoblastiques. Sans vouloir aborder ici ce sujet sur lequel nous allons revenir dans le chapitre suivant, nous dirons que si cette discrimination est parfois possible, elle est souvent délicate ou même arbitraire. Les formes de transition étant à peine ébauchées ou absentes, le plus souvent la formule sanguine est représentée par des éléments indifférenciés et adultes sans qu'il soit possible de retrouver de chaînons cellulaires intermédiaires. C'est « l'hiatus leucémique » de Naegeli. Aussi nous contenterons-nous de reconnaître les leucoblastes sans vouloir préjuger de leurs facultés de différenciation.

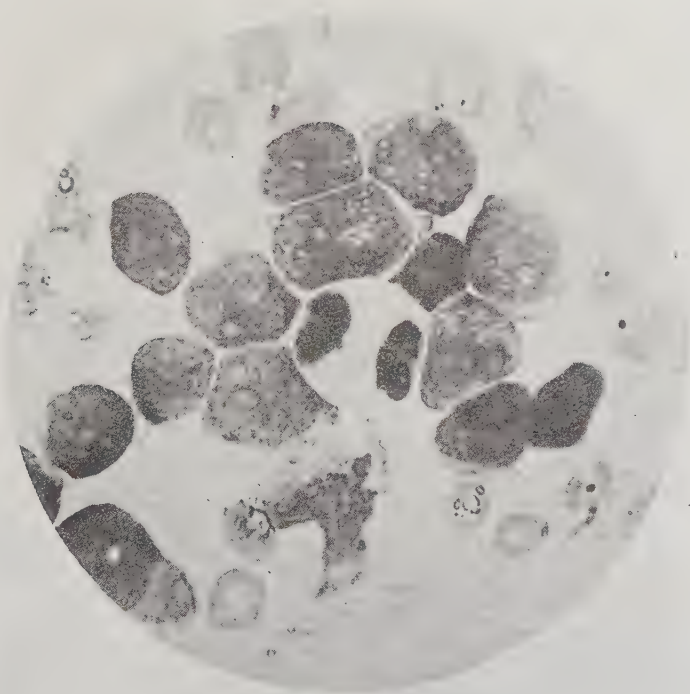
LA PONCTION STERNALE

Depuis qu'Arinkin en 1929 remplaça la trépanation par la simple ponction du sternum, l'examen direct de la moelle osseuse dans les affections du sang a pris un développement considérable. Et en particulier le diagnostic de la leucose aiguë a été grandement facilité.

La technique de cette ponction, très bien réglée, est exempte de tout danger. Elle est très facile chez l'enfant chez lequel la traversée de la table externe du sternum est des plus aisée. Seul le temps d'aspiration de la moelle demeure légèrement douloureux.

La moelle osseuse aspirée est mal liée, difficile à étaler et les étalements mettent longtemps à sécher. Cet ensemble de conditions fait que les myélogrammes sont souvent de qualité médiocre, et il est à recommander de préparer plusieurs lames.

L'abondance et la basophilie marquée des leucoblastes rendent d'autre part difficile l'étude des détails de la structure fine des noyaux et la recherche des nucléoles dont l'importance diagnostique est de tout premier plan. Pour éviter ces écueils, Mallarmé



Myélogramme de l'observation 10

Leucoblastose médullaire typique.

conseille de ne pas trop prolonger la coloration par la solution de Giemsa ou d'étendre la dilution.

La ponction sternale est, peut-on dire, dans la leucose aiguë, d'une valeur diagnostique absolue malgré qu'on puisse imaginer la trouver en défaut dans les stades initiaux de cette affection, alors que le processus leucoblastique se trouve encore cantonné en des îlots médullaires, épargnant une grande partie de la moelle. En fait, les résultats négatifs doivent être très rares. Naegeli cite pourtant quelques exemples où l'examen médullaire a été incapable de faire la preuve de l'affection. Pour notre part et en accord avec la presque unanimité des auteurs, nous considérons ces cas comme devant être exceptionnels ou incomplètement étudiés ; ils remontent tous en effet à la période des débuts de la ponction sternale et doivent être imputés à des fautes de technique.

Bien que permettant le diagnostic de toute leucose, la ponction nous paraît indispensable pour les formes frustes, atypiques, évoluant sous le masque d'une anémie fébrile, d'un purpura, d'une agranulocytose, d'un syndrome sanguin peu caractéristique ; elle trouve là son indication majeure car l'absence de leucoblaste dans les étalements sanguins ou bien sa rareté et la difficulté de son identification rendent le diagnostic impossible. Il en fut ainsi dans quatre de nos cas où seule elle a permis de poser le diagnostic exact de leucose.

Sur nos 16 observations, elle a été pratiquée 13 fois par nos maîtres MM. Debré et Lamy. C'est la première fois qu'en France l'étude du myélogramme de la leucose aiguë a été pratiquée sur une aussi grande échelle.

Le myélogramme de la leucose aiguë est constitué par une prolifération médullaire composée exclusivement de leucoblastes dont la proportion numérique est considérable, et c'est là le trait essentiel du processus leucoblastique de la moelle. Mais l'aspect morphologique de ces cellules, et c'est un fait sur lequel nous ne saurions trop insister, est d'un polymorphisme extrême. Sous peine de méconnaître la leucose, il ne faut pas s'attendre à retrouver leurs caractères habituels. Les atypies sont de règle et affectent la taille, le noyau et le protoplasma des leucoblastes. Très schématiquement on y rencontre :

— de petites cellules de 8 à 12 μ de diamètre à noyau rond ou irrégulier, à disposition chromatinienne assez dense et inégale, à protoplasma peu abondant ou même paraissant absent. Elles seraient confondues facilement aux lymphocytes n'étaient l'aspect jeune du noyau et la présence de nucléoles ;

— des cellules de taille moyenne de 12 à 16 μ qui se rapprochent du leucoblaste normal. Leur noyau est plus ou moins polymorphe, souvent entaillé, encoché ou reniforme, à disposition chromatinienne, plus fine,

renfermant de 1 à 3 nucléoles. Le protoplasme très basophile est souvent percé de nombreuses vacuoles, plus rarement il contient quelques granulations ;

— de grandes cellules claires dont le noyau irrégulier, spongieux, présente un réseau chromatinien très fin. Le protoplasma moins basophile est bleu clair et contient souvent de nombreuses inclusions ; grains azurophiles fins, ou gros grains basophiles, corps d'Auer en bâtonnets.

Toutes ces cellules se rapprochent plus ou moins par leurs propriétés plutôt des cellules de Rieder que du leucoblaste normal. Naegeli les considère comme des leucoblastes pathologiques, ce sont des paraleucoblastes.

Il existe encore toutes sortes d'atypies semblables à celles que nous avons mentionnées dans le chapitre précédent et qui défient toute description : inclusions diverses du protoplasma, pycnose du noyau, différence de maturité entre le protoplasme et le noyau de la même cellule etc...

A côté d'elles et comme indépendants de la masse de cellules leucoblastiques, on trouve des lymphocytes, de rares mégacaryocytes, quelques monocytes, des éléments nucléés de la série rouge qui témoignent de la création érythroblastique de la moelle. Les éléments jeunes de la lignée granulocytaire ou monocyttaire existent, hormis quelques cas, en très petit nombre

ou même font complètement défaut de sorte qu'il est pour la plupart impossible d'assigner un sens de différenciation aux leucoblastes. Il n'existe en effet aucune transition entre les cellules embryonnaires et les formes cellulaires adultes. C'est l'*hiatus leucemicus* de Naegeli. Cependant cette notion ne doit pas être conçue d'une façon trop rigide, car, dans certains cas, les cellules intermédiaires de la série granulocytaire ou même monocytoïde sont plus nombreuses, bien que leur différenciation soit souvent atypique.

C'est en se basant sur ce fait que certains auteurs, comme pour le sang, ont tenté de schématiser trois variétés de leucoblastes qu'il serait aisé d'identifier par leur sens de différenciation évolutive de même que par leurs caractères morphologiques. Ce sont :

— le leucoblaste myéloblastique, cellule assez grande à protoplasma basophile contenant parfois des vacuoles ou quelques granulations, à noyau rond, volumineux, leptochrome avec 1 à 4 nucléoles ;

— le leucoblaste lymphoblastique, petit avec un noyau plus dense, présentant un réseau chromatinien plus grossier et des nucléoles souvent difficiles à distinguer et dont le protoplasma est à peine visible ;

— le leucoblaste monocyttaire ou monocytoïde, grande cellule à noyau irrégulier ou contourné dont la chromatine forme un écheveau fin. Le protoplasma est abondant, bleu clair et contient des granulations azurophiles ou de gros grains basophiles.

Ainsi ils sont amenés à distinguer trois formes hémato-
logiques de leucose aiguë : myéloblastique, lympho-
blastique et monocyttaire. Cette classification est
presque universellement admise par les écoles alle-
mandes et anglo-saxonnes. Les auteurs français con-
servent toutefois une notion moins schématique
(Sabrazès). S'ils admettent qu'il est possible, dans
certains cas, de découvrir, dans les centres et dans le
sang, des formes pouvant se rapporter à une catégorie
définie de cellules, par leurs caractères bien nets ou
par la richesse des étalements en formes cellulaires de
transition qui permettraient d'admettre l'existence
d'une filiation entre celles-ci et les cellules leucoblas-
tiques, ils estiment que ce fait n'en est pas moins
rare. Il est en tout cas loin de constituer la règle. Plus
fréquemment il serait vain que de vouloir trouver
pour chaque leucose aiguë son origine myéloblastique,
lymphocytaire ou monocyttaire, car il n'existe absolu-
ment aucun caractère distinctif capable de rattacher
les leucoblastes à l'une de ces trois séries, et cela est
d'autant plus vrai qu'il est courant de trouver sur le
même étalement de nombreuses variétés de leuco-
blastes différant entre elles aussi bien par leur taille
que par leur propriétés nucléo-protoplasmiques. Bien
plus, des étalements successifs montrent des cellules
dont la morphologie est variable d'un examen à
l'autre et l'on aurait pu tour à tour classer le leuco-

blaste du même malade comme leucoblastique, lymphoblastique et monoblastique.

Dans la plupart des cas, les formes intermédiaires sont absentes ou rares et même lorsqu'elles existent, elles n'atteignent pas une maturation suffisante vers la forme adulte reconnaissable ; il n'y a donc aucune preuve qu'elles appartiennent à telle ou telle lignée. Les atypies cellulaires et les différenciations atypiques ou avortées d'autre part ne nous autorisent point d'accepter l'hypothèse d'une atteinte d'un système cellulaire défini. Enfin certains auteurs dont Naegeli n'admettent pas l'existence du leucoblaste monocytaire qu'ils considèrent comme une forme atypique du paramyéloblaste. Aussi nous paraît-il prudent de conclure qu'il n'est pas possible de déterminer par la ponction sternale pas plus que par l'examen du sang, l'origine génétique des leucoblastes. Par contre la prolifération leucoblastique intense est un signe d'une valeur absolue et constitue le test biologique de la leucose aiguë.

FORMES CLINIQUES

Suivant les symptômes

Formes anémiques. — Elles sont parmi les plus fréquentes. Dans la statistique de Willi elles représentent 23 % des cas. Le symptôme prédominant est l'anémie, le nombre des globules rouges pouvant atteindre des chiffres extrêmement bas, alors que l'atteinte du système leucocytaire peut faire apparemment défaut. C'est une anémie fébrile, s'accompagnant d'un syndrome infectieux marqué. A ces deux signes principaux viennent se joindre des symptômes banaux et d'autres plus intéressants mais inconstants témoignant d'un processus frappant le système hématopoïétique, douleur sternale, splénomégalie et hépatomégalie, hypertrophie ganglionnaire modérée.

Au point de vue hématologique, rares sont les cas où le nombre des globules blancs est précocement élevé. En général il est bas et n'augmente qu'au cours de la poussée terminale. (Anémie préleucémique de Milhit et Lamy) Les formes aleucémiques pendant

toute la durée de la maladie sont également très fréquentes.

La formule sanguine montre une diminution du nombre des granulocytes et une augmentation du pourcentage des lymphocytes et des monocytes, la présence de quelques normoblastes. Les leucoblastes manquent souvent dans les préparations sanguines ou n'apparaissent que pendant la phase ultime. Cependant ainsi que le font remarquer Milhit et Lamy, « la présence sur les lames de quelques éléments, que leur taille, la coloration de leur protoplasma et les particularités de leur noyau permettent de considérer comme des cellules jeunes, si elle n'autorise guère une affirmation catégorique, doit être cependant recherchée avec soin ».

On conçoit donc les difficultés auxquelles se heurte le clinicien et les nombreuses erreurs que ces formes ont occasionnées, la confusion étant facile avec les anémies fébriles, les aleucies, les syndromes agranulocytaires. La ponction sternale acquiert ici une grande importance diagnostique, et nous sommes persuadés qu'à l'avenir elle permettra de faire entrer dans le groupe des leucoses nombre de syndromes anémiques dont les caractères tant cliniques qu'hématologiques interdisaient un classement sûr. Contrairement à l'imprécision de la clinique et des étalements de sang, l'étude de la moelle osseuse fait toujours la preuve de la nature de l'affection.

Formes hémorragiques. — La diathèse hémorragique est bien connue dans les leucoses aiguës, associée à l'anémie qu'elle occasionne en partie, et cette description à part répond uniquement au souci que nous avons de bien montrer les aspects particuliers qu'elle imprime à cette affection lorsqu'elle constitue la note prédominante.

La diathèse hémorragique se manifeste soit d'emblée soit après une période caractérisée par des signes vagues sans signification spéciale tels qu'asthénie, pâleur, anémie etc... Elle est accompagnée d'un syndrome infectieux très grave avec fièvre élevée, asthénie et fatigue. Toutes sortes d'hémorragies peuvent être observées, mais nous insisterons sur les hémorragies buccales, les épistaxis et surtout les hémorragies cutanées, apparaissant sous forme de purpura, de pétéchies ou de vastes ecchymoses. La rate et le foie sont gros. L'évolution est rapide et ne dépasse guère deux mois. Dans une de nos observations la durée totale de la maladie a été de sept jours.

Au point de vue hématologique nous insisterons sur la fréquence particulière des formes aleucémiques. L'examen des lames de sang montre par contre presque toujours la présence de leucoblastes qui contrastent avec la diminution du nombre ou la disparition des granulocytes. Les thrombocytes sont rares ou absents et cette thrombopénie extrême constitue un

caractère important de ce groupe en tant que témoin sanguin du processus destructif qui atteint les mégacaryocytes. Cependant il ne faut pas imputer uniquement à la thrombopénie la cause des hémorragies ; Willi, ayant recherché le nombre des thrombocytes dans 28 cas de leucose aiguë, conclut qu'il ne peut être établi de parallélisme étroit entre celui-ci et les hémorragies. Il existe des cas où les plaquettes font complètement défaut sans que des hémorragies surviennent, alors que des hémorragies graves peuvent se voir avec des chiffres de thrombocytes atteignant 20.000 à 30.000. Ce même auteur attribue un rôle plus important à l'existence d'une perméabilité augmentée des parois capillaires, comme Brühl l'a constaté dans la maladie de Werlhof, et liée à des lésions d'ordre toxique de la paroi des vaisseaux.

Le diagnostic de ces formes est facile lorsqu'il existe des signes nets et en particulier une leucoblastose importante. Ainsi Hallé et Garnier ont pu faire le diagnostic de leucose aiguë dans un cas de purpura fulminans chez un garçon de 3 ans, lequel soudain présenta outre le purpura, une anémie intense, une hémiplégie, sans hypertrophie du foie, de la rate et des ganglions. La formule sanguine absolument caractéristique a permis néanmoins de le rattacher à la leucose aiguë. Il en fut de même dans une de nos observations, ce cas ayant évolué d'une façon

foudroyante au point de réaliser le tableau d'un véritable purpura fulminans.

Ailleurs, ni la clinique ni l'hémogramme n'entraînent la conviction et plusieurs erreurs sont restées classiques, ayant même entraîné des indications thérapeutiques pour le moins inopportunes. Fries fait pratiquer une splénectomie chez un enfant de 4 ans atteint de « purpura grave » où l'examen du sang n'a pas pu conduire au diagnostic de la leucose. Nous rappelons à ce sujet encore une fois à l'occasion de ces formes, qu'on ne saurait pour affirmer le diagnostic, se fonder sur la constatation du leucoblaste typique et nous avons longuement insisté sur ces aspects morphologiques variés. Mais pour les leucoses hémorragiques, de même que pour les leucoses anémiques, la ponction sternale est souvent un examen indispensable, seul capable de trancher un diagnostic hésitant.

Leucose avec syndrome bucco-pharyngé isolé. — Si nous isolons cette forme, c'est pour insister sur le fait qu'elle peut, elle aussi, présenter des difficultés de diagnostic faute de signes hématologiques probants. Chez un enfant de 5 ans observé par Willi, atteint d'une forme grave avec lésions nécrotiques bucco-pharyngées étendues, hypertrophie spléno-hépatique, ayant évolué en 18 jours, l'examen du sang n'a montré qu'une anémie sévère avec leucopénie et lymphocytose. Les leucoblastes étaient absents et l'erreur n'a

pu être redressée qu'à l'autopsie. Sans celle-ci, la leucopénie importante, l'agranulocytose thrombopénique et la présence de leucocytes altérés étaient plutôt en faveur d'une aleucie toxi-infectieuse.

Leucose avec adénopathies. — Cette forme mérite à peine une description à part. L'adénopathie habituellement modérée dans les leucoses devient parfois prépondérante et affecte tous les groupes ganglionnaires. Son seul intérêt réside dans le fait que parfois l'hypertrophie ganglionnaire reste pendant quelque temps la seule manifestation leucémique, le tableau clinique se complétant au moment d'une poussée ultérieure.

Leucose avec splénomégalie isolée. — Individualisée par Berghans, Debré, Rupilius, Weil et Dufour, elle évolue cliniquement sous forme d'une splénomégalie, associée à une anémie importante, les autres signes étant absents. Toutefois la formule sanguine est rapidement caractéristique à tendance myéloïde et permet une identification facile. Le tableau symptomatique se complète plus tard au cours d'une poussée terminale qui emporte le malade. Sa durée d'évolution plus longue doit la classer parmi les formes subaiguës.

Leucose avec manifestations osseuses. — Les douleurs osseuses et en particulier les sternalgies assez communément rencontrées dans la leucose myéloïde chronique, ne sont pas rares dans la leucose aiguë et nous

avons déjà signalé la douleurs ternale sourde, spontanée ou provoquée, de même que les douleurs osseuses des membres. Plus rarement ces manifestations deviennent prédominantes, soit qu'elles constituent l'épisode révélateur de la maladie, soit que leur acuité intense et leur diffusion puissent égarer le diagnostic en faisant penser au rhumatisme articulaire aigu. Cette erreur devient presque fatale lorsque la formule sanguine reste normale, surtout lorsque des signes cardiaques viennent s'y ajouter, comme dans l'une de nos observations.

Nous avons eu l'occasion d'observer deux cas de ces formes pseudo-rhumatismales. D'autres observations ont été publiés par Poynton et Lightwood, Dimitresco et Petrea, Willi Paschlau. L'intensité des douleurs est parfois très vive au point d'immobiliser le petit malade. Elles sont spontanées ou provoquées, généralisées à tous les os longs, le sternum et les côtes, ou bien localisées à certains points du squelette. L'examen clinique met en évidence deux caractères importants, à savoir, la localisation épiphysaire et métaphysaire des douleurs et l'intégrité articulaire. Mis à part le cas de M. M. Debray, L. Michaux et Mlle Sainton dans lequel les arthropathies inflammatoires, hydarthrosiques, peut-être de nature infectieuse, ont été constatées au cours d'une leucose aiguë, les articulations ont toujours été épargnées. Il n'existe à leur niveau aucun signe

objectif : ni chaleur locale, ni rougeur, ni point douloureux, ni épanchement articulaire. Il s'agit donc d'ostéalgies qui trouvent leur explication dans l'infiltration leucoblastique des os.

Lorsque l'évolution est assez longue, il est possible de constater par la radiographie des altérations squelettiques comme dans une de nos observations. Deux mois après le début on note sur les os crâniens, iliaques et le sacrum un aspect flou, ouaté, pagetoïde, dû à l'élargissement des mailles du tissu spongieux. Plus tard nous avons pu constater des zones ovalaires de raréfaction osseuse diffuse dans le tissu spongieux des tibias, le long du cartilage juxta-épiphysaire supérieur et dans le canal médulaire, sans contours précis et sans dislocations des travées osseuses. Des lésions radiologiques ont également été signalées par Poynton et Lightwood sous forme d'infiltration périostée et par Paschlau qui a vu un aspect rongé de certains os, en particulier des phalanges.

Leucose aiguë et chlorome. — Formes associées au chlorome.

— Formes associées à une tumeur médiastinale.

— Formes associées à un syndrome de Mikulicz.

Nous n'insisterons pas sur les leucoses associées au chlorome, parfaitement étudiées par Lehndorff (1910) Borsev-Brannau (1926) et Aubertin (1929) qu'il ne nous a pas été donné d'observer.

Nous dirons de même des leucoses associées à une tumeur médiastinale dont on trouvera une excellente étude dans les mémoires de Cooke et de Willi, et des leucoses associées au syndrome de Mikulicz. Elles soulèvent le problème tant discuté des rapports qui existent entre les leucoses aiguës et les néoplasmes. Certains auteurs, arguant de la limitation du processus pendant le stade initial, se croient autorisés de classer ces affections dans le groupe des tumeurs (Sternberg). Naegeli par contre se prononce contre la nature tumorale; l'envahissement du sang par les leucoblastes, l'existence d'autres signes d'une maladie du « système », l'évolution terminale doivent les faire ranger plutôt dans le groupe des leucoses.

Formes nerveuses

L'atteinte du système nerveux central au cours de la leucose aiguë est plutôt rare. Elle peut être occasionnée par des hémorragies, des infiltrations leucémiques du cerveau, des tumeurs juxta-osseuses du crâne et du canal rachidien.

Les hémorragies ne sont pas rares. Elles ont été rencontrées par Willi dans quatre cas sous forme d'hémorragie sous-durale étendue, dont une absolument silencieuse. Dans d'autres cas on trouve des signes de localisation tels que paralysie faciale, baisse

de l'acuité visuelle, stase papillaire etc... mais il existe souvent un contraste frappant entre l'étendue des lésions et la pauvreté des symptômes cliniques. Chez un malade de Bass, une infiltration cérébrale étendue évolua jusqu'à la mort sans aucun signe.

Parfois les signes nerveux sont les premiers en date. Howell et Gough rapportent le cas d'un malade qui présenta une aphasie, une paralysie du facial et de l'hypoglosse et chez lequel l'autopsie a montré des thromboses capillaires et des infiltrations leucémiques de tout le tronc cérébral. Le malade de Hawsley a présenté une hémiplegie secondaire à une infiltration de la protubérance. Dans un cas de Kennedy après un début marqué par de la fièvre et de la céphalée, des signes nerveux graves survinrent le cinquième jour et emportèrent rapidement le malade.

Dans tous ces cas on constate que l'apparition brutale des signes nerveux fut suivie de mort en peu de jours. Il est vraisemblable que les infiltrations leucémiques existaient déjà antérieurement et ont probablement été suivies d'accidents vasculaires, thrombose ou érosion.

Formes évolutives

Forme aiguë. — C'est celle que nous avons prise pour type de description. Elle évolue vers la mort en quelques semaines.

Formes suraiguës. — Fréquentes. Elles sont fébriles et hémorragiques. L'évolution se fait vers la mort en moins de 15 jours. Nous rapportons un exemple caractéristique ayant évolué sous le masque d'un purpura fulminans.

Formes subaiguës. — Leur durée dépasse trois mois. On pourrait y faire entrer les formes évoluant par poussées, les leucoses associées au chlorome, à une tumeur médiastinale, à la maladie de Mikulicz, etc...

Formes hématologiques

D'après le nombre des leucocytes. — Nous les avons longuement étudiées dans le chapitre consacré à l'étude du sang dans les leucoses. Nous n'y reviendrons pas. Nous signalerons simplement qu'il faut faire une place de plus en plus grande aux formes aleucémiques et aux formes leucémiques avec des périodes aleucémiques.

Les leucoses dissimulées. — Nous classons dans ce chapitre les formes de leucoses aiguës où le processus hyperplasique qui atteint les organes hématopoiétiques ne s'extériorise pas dans le sang et nous avons déjà insisté sur l'absence de passage des leucoblastes dans le sang, soit d'une façon passagère, soit d'une façon permanente, pendant toute la durée de la maladie. Si l'on ajoute à ce fait que ces formes sont également

atypiques au point de vue clinique, on comprend toute l'étendue des difficultés auxquelles se heurte le clinicien. Nous avons déjà vu la place que détiennent dans ce chapitre les formes anémiques évoluant sous forme d'anémie fébrile, les formes subaiguës, les formes à début monosymptomatique. Le diagnostic de ces cas ne peut être fait que par la ponction sternale dont les renseignements sont de la plus haute importance. Non seulement elle démontre « qu'avec des images périphériques variées, l'affection leucémique se révèle identique dans les centres » (P.E. Weil et Mlle Perlès) mais elle permet l'étude anatomo-pathologique de la moelle in vivo, d'un intérêt doctrinal considérable.

Formes à début agranulocytaire. — La coexistence d'un état agranulocytaire plus ou moins important est presque constante dans les formes aleucémiques des leucoses aiguës. Il est de même fréquent que la phase initiale de la leucose se présente comme un syndrome agranulocytaire dont il est difficile de reconnaître l'origine avant l'apparition des leucoblastes dans la formule sanguine. Ce fait est d'un intérêt anatomo-biologique évident, car il montre la possibilité d'une dissociation lésionnelle de la moelle, le même processus étant destructif pour la série granulocytaire et hyperplasique pour les leucoblastes. Plus rarement granulocytose et leucémie évoluent

successivement, séparées par un intervalle de quelques semaines. Une observation de Laporte, Darnaud et Gourdon est absolument caractéristique, le syndrome agranulocytaire ayant constitué la première phase de la maladie et la leucose aigue la phase terminale.

Formes selon la formule hématologique

Nous avons déjà signalé que certains auteurs reconnaissent à la leucose aiguë trois variétés, la leucose myéloblastique, la leucose lymphoblastique, la leucose monocytaire, suivant que la cellule leucoblastique apparaît comme déjà rattachée à l'une de ces séries. Ces différentes variétés de cellules se distingueraient par leurs caractères morphologiques et leur différenciation.

En France, la majorité des auteurs considèrent cette classification par trop schématique, et si l'on admet qu'il existe parfois une différenciation évolutive de cette cellule, plus ou moins ébauchée, on ne saurait, en se basant sur des arguments fragiles, scinder l'unité de la leucose aiguë. En particulier la morphologie cellulaire ne fournit pas de base suffisante permettant de distinguer un myéloblaste d'un lymphoblaste, d'autant plus que les atypies cellulaires sont communes à toutes les formes. Les réactions oxydasiques ou peroxydasiques parfois ébauchées à l'intérieur des

cellules souches auraient plus de valeur et permettraient de leur assigner une légère différenciation fonctionnelle vers la série myélocytaire. Mais en pratique, la seule preuve valable permettant un classement est la juxtaposition de formes évoluées qui forment le contexte hématologique. Or nous avons déjà vu que ce contexte n'existe pas toujours, les formes évolutives intermédiaires faisant défaut. C'est « l'hiatus leucemicus » de Naegeli. Mais même lorsqu'on retrouve des cellules jeunes ayant ébauché une différenciation, il n'est pas toujours possible de suivre les chaînons intermédiaires qui mènent à la cellule adulte reconnaissable, soit que ces formes soient rares, soit que leur différenciation soit atypique. « Le leucoblaste n'est pas, contrairement à une affirmation complaisamment répétée, une cellule souche, jeune, indifférenciée, à la tête d'une lignée myéloïde, lymphoïde ou éventuellement monocytaire : c'est un élément pathologique, atypique, qui ne peut être en aucune manière considéré comme une cellule originaire dont dérivent les éléments normaux » (M. M. Debré et Lamy).

L'individualité de la leucose monocytaire aiguë, décrite par Schilling, Ferrata et Rohr et en France par Merklen et Wolff et retrouvée chez l'enfant par Andreoli, Cisi, Grenet, n'est pas admise par Naegeli qui ne voit dans le leucoblaste monocytaire qu'un

myéloblaste pathologique, un paramyéloblaste ayant ébauché une différenciation avortée. Willi pense également qu'il ne faudrait assigner aux leucoses monocytoïdes une place à part, car il a pu constater sur le même malade des phases successives de différenciations monocytaires et myélocytaires. Schwarz insiste de même sur les difficultés d'interprétation pour certaines formes cellulaires que l'on ne saurait ranger ni dans les monocytes ni dans les promyélocytes parce qu'elles pourraient appartenir par certaines de leurs propriétés aux deux catégories.

Formes à cellules de Rieder. — Elles ne méritent pas une description à part, car la cellule de Rieder, simple aspect d'un leucoblaste pathologique, existe en nombre variable dans toute leucose aiguë.

Formes à hémohistioblaste de Ferrata. — Elles sont discutées et il semble que la plupart des éléments incriminés doivent se rattacher aux monocytes.

Cependant il faut reconnaître que les cellules de Ferrata peuvent exister dans les hémogrammes en petit nombre.

PRONOSTIC

Le pronostic de la leucose aiguë est toujours fatal, la mort survenant, suivant les formes cliniques, au bout de quelques jours, de quelques semaines ou de quelques mois. Nous retiendrons comme éléments de gravité particulière l'anémie intense, la tendance marquée aux hémorragies, l'intensité du syndrome infectieux, la granulocytopénie.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions anatomiques et histologiques de la leucose aiguë sont pathognomoniques au point de permettre un diagnostic rétrospectif. Elles doivent être étudiées non seulement sur des coupes mais également, suivant le conseil d'Aubertin, sur des frottis d'organes. Elles ne se cantonnent pas uniquement sur l'appareil hématopoïétique où elles sont prédominantes mais envahissent les parenchymes d'autres organes. La moelle osseuse, comme il était à présumer, est particulièrement atteinte. Il s'agit d'un retour partiel à l'état foetal avec conservation par place de la structure grasseuse. Son teint est rose ou rouge par place, contrastant avec la couleur jaune des parties adipeuses conservées. Au point de vue histologique, on est frappé par une extrême prolifération cellulaire constituée exclusivement par des leucoblastes ayant les mêmes caractères que ceux que l'on trouve par la ponction sternale et à l'examen du sang. Nous n'y reviendrons pas. Ces cellules sont souvent en mitose témoignant ainsi d'un processus d'hyperplasie médullaire très marqué. Les autres constituants cellu-

lares normaux de la moelle, quoique présents, sont clairsemés ; on y rencontre des hématies normales ou nucléées, dont la rareté explique l'anémie importante, des éléments de la série blanche, lymphocytes et polynucléaires, peu nombreux, quelques myélocytes granuleux et enfin de rares mégacaryocytes.

Les recherches modernes ont apporté quelques précisions sur l'altération du système réticulo-endothélial dont les cellules réticulaires se tuméfient, leurs noyaux deviennent volumineux, la basophilie protoplasmique plus apparente.

En somme, l'équilibre cellulaire est rompu au profit des cellules jeunes du type leucoblastique, les autres types cellulaires devenant rares. La moelle osseuse « surchargée d'éléments jeunes, n'élabore de leucocytes évolués qu'avec une extrême parcimonie et ne suffit plus à sa tâche érythropoïétique » (Laubry).

La rate est toujours hypertrophiée dans des proportions très variables. La consistance est molle ou ferme, mais jamais indurée. Sa couleur violacée, lie-de-vin. La capsule splénique n'est pas épaissie et ne présente que rarement des adhérences avec les organes environnants.

La coupe met en évidence le bouleversement architectural du parenchyme splénique. Les corpuscules de Malpighi ont presque toujours disparu. Les cordons de Billroth deviennent méconnaissables. Les sinus de la pulpe sont distendus. La disposition histologique

normale de la rate est perdue sous une couche uniforme de cellules leucoblastiques, logées dans d'énormes mailles que délimite la trame conjonctivo-vasculaire, seul vestige de la structure splénique primitive. En dehors des leucoblastes, on trouve encore des hématies nucléées, des myélocytes, des lymphocytes, quelques mégacaryocytes et de très nombreux macrophages bourrés de débris cellulaires. Il semble que le tissu réticulo-endothélial recouvre son pouvoir embryonnaire et qu'il soit une source importante de cellules primordiales.

Les groupes ganglionnaires sont tous plus ou moins envahis, le processus hyperplasique étant toutefois prédominant aux groupes cervicaux, médiastinaux et mésentériques. A la coupe, ils sont blanchâtres. Au point de vue histologique, l'architecture normale est à peine reconnaissable. L'infiltration leucoblastique débute par les sinus et les cordons et isole les follicules. Plus tard, l'aspect devient uniforme et est constitué par une nappe cellulaire de leucoblastes.

Le foie, moins atteint que la rate, est cependant toujours hypertrophié, parfois même d'une façon très marquée, trait qui serait assez spécial à l'enfance. A la coupe, il apparaît taché de zones décolorées ou de stries blanchâtres.

L'infiltration leucoblastique est particulièrement nette au niveau des espaces portes et sous la capsule de Glisson et se prolonge le long des espaces interlo-

bulaires. Les lobules hépatiques se trouvent ainsi séparés les uns des autres par la nappe cellulaire d'invasion qui mord, même dans la partie périphérique du lobule, sans cependant atteindre la portion centrolobulaire. Les capillaires hépatiques sont dilatés, les cellules de Kupfer en hyperplasie manifeste. Au niveau des espaces portes les leucoblastes envahissent également les parois des vaisseaux et des canalicules biliaires dont les couches sont dissociées par l'infiltration. On peut donc déduire que l'envahissement se fait primitivement par l'espace porte, progresse le long des vaisseaux et s'infiltré en dissociant les trabécules hépatiques en direction de la partie centrolobulaire.

Au niveau des amygdales il existe fréquemment une angine pseudo-membraneuse qui recouvre une ulcération nécrotique. Derrière elle, le tissu amygdalien a de même subi l'invasion leucoblastique.

Le même processus se retrouve au niveau du thymus dont l'hypertrophie peut devenir quelquefois considérable.

Indépendamment des lésions médullaires, le tissu osseux peut être le siège d'une destruction due à l'envahissement du périoste et des canaux de Havers par les cellules leucoblastiques. Il s'agit là de lésions se rapprochant de celles observées dans le chlorome.

Au niveau des muqueuses digestives supérieures les lésions d'infiltration et de nécrose sont fréquentes.

L'intestin grêle est assez souvent le siège d'une tuméfaction des follicules clos et des plaques de Peyer, envahis par des nappes de leucoblastes. Les lésions nécrotiques sont plus rares.

Les reins sont également infiltrés par des leucoblastes envahissant la corticale et les pyramides le long des interstices vasculaires.

Le cœur est aussi fréquemment envahi par les cellules souches autour des vaisseaux et entre les fascicules musculaires. La fibre cardiaque peut présenter des lésions de dégénérescence.

Les lésions du système nerveux central sont rares, hémorragiques ou prolifératives, dues à l'envahissement de la substance cérébrale par les leucoblastes. Les voies respiratoires supérieures peuvent être également le siège de lésions nécrotiques. Dans le poumon, on y rencontre des zones d'infiltration leucoblastique, associées à de petites et grosses hémorragies, entourées d'une zone d'alvéolite congestive. Dans quelques cas on a signalé des épanchements pleuraux, séro-fibrineux ou hémorragiques.

Enfin le pancréas, la thyroïde, l'hypophyse, la peau présentent la même infiltration de cellules souches.

En résumé, les cellules leucoblastiques peuvent dans un ordre imprévisible envahir tous les organes de l'économie et imprimer à chaque cas un aspect individuel.

DIAGNOSTIC

Le polymorphisme de l'affection, la fréquence relative des formes frustes, l'inconstance des symptômes que les auteurs classiques présentent comme révélateurs, la variabilité dans l'intensité des syndromes infectieux, anémique et hémorragique, « égareront le diagnostic vers tous les domaines de la pathologie » (Laubry).

Lorsque l'affection présente une allure infectieuse, on pourra penser à la fièvre typhoïde et en particulier aux formes graves et anémiques de cette affection (Vaquez et Esmein). Cependant l'erreur sera de courte durée car l'hémoculture, le séro-diagnostic ne permettent pas une longue hésitation.

La granulie, les endocardites infectieuses, bien que ressemblant par certains côtés aux leucoses, seront reconnues par leurs signes propres et les examens de laboratoire. Dans certains cas où les symptômes ostéo-articulaires sont très marqués et où il existe des signes cardiaques, on est porté à penser au rhumatisme articulaire aigu. Cependant dans la majorité

des cas les lésions de la leucose sont plutôt osseuses qu'articulaires et l'apparition d'autres signes ne permet pas un long doute sur l'affection en cause.

Devant un syndrome infectieux s'accompagnant d'angine ou de lésions bucco-pharyngiennes, on discutera :

Les mononucléoses infectieuses ou angines à monocytes. Les phénomènes bucco-pharyngés, la fièvre ; le passage possible de quelques rares cellules souches dans le sang constituent des points communs aux deux affections. Mais la formule hématologique est différente, composée de monocytes et l'évolution est bénigne.

Les syndromes agranulocytaires et en particulier l'aleucie hémorragique, offrent un aspect qui se rapproche de très près de celui de la leucose aiguë : phénomènes ulcéro-nécrotiques de la bouche, des amygdales et du pharynx, hémorragies, fièvre élevée etc... Le diagnostic est d'autant plus difficile que la granulocytopénie commune aux deux affections devient un élément d'erreur diagnostique dans les formes aleucémiques des leucoses, et en particulier lorsque le passage des leucoblastes dans le sang ne s'effectue pas. On conçoit donc que l'examen du sang ne soit pas toujours capable de trancher le diagnostic. Pour ces cas la ponction sternale est indispensable et constitue un moyen d'exploration souverain en montrant, dans

le cas d'une granulocytose, une aplasie médullaire, aspect facile à différencier de la prolifération leucoblastique exclusive de la leucose aiguë.

Le diagnostic peut hésiter encore avec :

un noma précédé généralement par une rougeole,

une stomatite toxique,

l'angine diphtérique maligne. La pâleur, la gravité de l'état général, l'angine et les lésions du pharynx, les volumineux ganglions cervicaux, la fétidité de l'haleine, l'hépatomégalie et la splénomégalie sont communes aux deux affections. Si l'on ajoute que parfois des phénomènes hémorragiques et gangréneux, voire même du purpura viennent compliquer la diphtérie, on conviendra que parfois l'identité clinique entre les deux affections est très grande, mais la recherche du bacille de Loeffler tranche toujours le diagnostic.

En présence d'angine ou de stomatite ulcéreuse, *l'angine de Vincent* peut prêter à confusion, la symbiose fuso-spirillaire étant fréquente dans toutes les angines ulcéreuses. Dans les cas douteux on ne se contentera donc pas d'un simple examen bactériologique mais on fera pratiquer l'examen du sang.

Le scorbut peut ressembler à la leucose par la stomatite, les hémorragies gingivales et même par des manifestations juxta-articulaires. Mais la notion d'une carence alimentaire, l'absence ou le peu de modification de la formule sanguine (légère lymphocytose

n'excédant guère 50 % sans formes anormales) feront facilement faire le diagnostic.

Dans le cadre des maladies infectieuses hémorragiques, le *purpura infectieux primitif* est de beaucoup l'affection qui ressemble le plus à la leucémie aiguë ; les phénomènes hémorragiques, purpura, gingivite, épistaxis et hémorragies diverses sont communs aux deux maladies, de même que l'atteinte de l'état général, la fièvre, la splénomégalie, la prostration. La confusion clinique est encore plus complète dans les formes de leucoses évoluant comme des purpura fulminans. Cependant le diagnostic n'est pas très difficile et repose essentiellement sur l'examen du sang qui montre une leucocytose parfois assez marquée mais toujours à type de polynucléose avec ou sans adjonction de quelques hématies nucléées et myélocytes, contrastant avec la formule leucoblastique de la leucose.

Mais lorsque les leucoblastes sont absents ou que la formule du purpura n'est pas absolument caractéristique, il faudra recourir à la ponction sternale. Un autre élément pour le diagnostic est l'hémoculture qui permet parfois de reconnaître au purpura fulminans une origine meningococcique ou streptococcique.

En cas d'hémorragies multiples on doit discuter l'hémophilie et les syndromes hémophiliques divers. Mais le diagnostic est facile par l'étude des antécédents

de l'hérédité, la recherche du temps de saignement qui est normal et la coagulation très retardée avec rétraction du caillot.

Le diagnostic n'est vraiment difficile que lorsqu'une hémorragie unique ouvre la scène, sans que l'existence d'autres symptômes puisse faire penser à la leucose. Lorsqu'il y a prédominance de l'*anémie* le diagnostic hésite entre toutes les formes d'*anémies sévères*, surtout du type pernicieux, les *anémies infantiles à type chlorotique*, *anémies de causes diverses, formes plastiques* avec splénomégalie et fièvre, *formes aplastiques*.

Dans certaines formes d'anémies avec réaction embryonnaire, le diagnostic peut être particulièrement délicat sur l'interprétation de la formule sanguine. D'autre part la fréquence des formes anémiques de la leucose aiguë, sans augmentation du nombre des globules blancs et sans leucoblastose sanguine ferait poser à tort le diagnostic d'anémie. Pour tous ces syndromes, l'étude de la moelle osseuse est nettement indiquée et seule la ponction sternale peut départager le diagnostic.

Devant un syndrome *spléno-ganglionnaire* on pourrait penser aux formes aiguës de la maladie de Hodgkin, fébriles, sans rémission et rapidement mortelles. Le diagnostic souvent incertain par l'hémogramme est toujours fait par la biopsie ganglionnaire qui montre l'existence des cellules de Sternberg.

Enfin les leucoses associées au chlorome, à une tumeur médiastinale, à la maladie de Mikulicz posent des problèmes spéciaux de diagnostic pendant la période initiale de l'affection. Sans entrer dans les détails d'une discussion diagnostique qui nous entraînerait à envisager toutes les affections osseuses, et médiastinales, nous dirons que le problème sera tranché par l'examen hématologique et médullaire.



OBSERVATIONS

Observation N° 1. — L'enfant Gi., (Geneviève) âgée de 6 ans, entre à l'hôpital Hérold le 16 juillet 1934. Souffrante depuis le 15 mai l'enfant se plaint d'asthénie croissante, anorexie, a vomi.

Dès le premier examen de l'enfant on est frappé par la pâleur intense des téguments et des muqueuses. L'abdomen est volumineux, le foie déborde les fausses côtes de trois travers de doigts, la rate descend dans la fosse iliaque gauche, elle est dure à la palpation et indolore. L'examen de l'appareil respiratoire est négatif. Au cœur un souffle extra-cardiaque, dans la région apexienne. La tension artérielle au Vaquez est de 9 — 4. Les reins sont volumineux nettement perceptibles à la palpation profonde de l'abdomen. Il existe une micropolyadénopathie discrète. Le reste de l'examen clinique est négatif. La gorge est normale, l'examen du système nerveux négatif.

La radiographie du thorax montre une image normale et la cuti-réaction à la tuberculine est négative. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni leucocytes, ni germes microbiens.

Le B.W. du sang est négatif. Une numération globulaire donne le résultat suivant :

G.B. 890.000 ; hémoglobine 35 % ; V.G. 1, 9.

Leucocytes 4.400.

Formule : Polyn. neutr. 9 ; myélocytes neutr. 1 ;

grands et moyens mononucléaires 38 ; lymphocytes 50 ; lymphocytes jeunes (prolymphocytes ou lymphoblastes) 2 ; nombreuses plaques réticulées : une hématie nucléée pour 100 leucocytes.

Temps de saignement 6 minutes ; temps de coagulation 6 minutes ; résistance globulaire. Sang total : hémolyse initiale dans la solution à 6 p. 1.000 ; hémolyse totale dans la solution à 4, 4 p. 1.000. Sang déplasmatisé : hémolyse initiale dans la solution à 5,8 p. 1.000, hémolyse totale dans la solution à 4 p. 1.000.

Les jours suivants l'état de la petite malade demeure des plus précaire. La fièvre oscille entre 38° et 39°. L'anémie demeure sévère. Après une série d'injections sous-cutanées d'extrait hépatique et après plusieurs transfusions de 100 cc. le chiffre des hématies s'élève à 1.200.000 puis à 1.500.000, sans autre modification de la formule.

Le nombre des globules blancs reste normal. La formule leucocytaire demeure anormale, on ne trouve guère plus de 3 à 9 % d'éléments granuleux, tout le reste étant représenté par des moyens mononucléaires et surtout des lymphocytes.

Le 23 juillet : G.R. 1.260.000 ; H. 40 % ; V.G. 1,2 ; leucocytes 2.400.

Formule : polyn. neutr. 3 ; polyn. éosin. 1 ; polyn. basoph. 1 ; grands et moyens monon. 42 ; lymphocytes adultes 50 ; lymphoc. jeunes 3 ; nombreuses plaques réticulées, 4 hématies nucléées pour 100 leucocytes.

Brusquement le 31 juillet une nouvelle numération révèle une véritable inondation du sang par les globules blancs. On trouve en effet 193.600 leucocytes par millimètre cube, la presque totalité des globules blancs étant représentée par des cellules jeunes ayant l'aspect morphologique des lymphoblastes.

G.R. 1.410.000 ; H. 35 % ; V.G. 1,2 ; Leucocytes 193.600 ; formule : polyn. neutr. 2 ; Grands et moyens monon. 3 ; lymphoblastes 95.

A partir de cette date on note une aggravation progressive de l'état de l'enfant. La fièvre demeure autour de 39°. L'amaigrissement et les troubles digestifs s'accroissent. La pâleur s'accuse encore et le chiffre des hématies tombe à 1.000.000. Oscillations importantes du nombre des leucocytes 74.000 le 7 août, 85.000 le surlendemain, et 542.000 le 13 août.

Le 7 août : G.R. 1.070.000 ; H. 30 % ; V.G. 1,4 ; leucocytes 74.000.

Formule : polyn. neutr. 3 ; grands et moyens monon. 7 ; lymphoblastes 90 %.

Le 9 août : G.R. 1.099.000 ; H. 30 % ; V.G. 1,4 ; leucocytes 85.400.

Formule : polyn. neutr. 5 ; moyens et grands monon. 1 ; lymphoblastes 94.

Le 13 août : G.R. 1.045.000 ; H. 2 % ; V.G. 1 ; leucocytes 542.000.

Formule : polyn. neutr. 1 ; lymphoblastes 99 %.

Décès le 13 août. A l'autopsie énorme hypertrophie des viscères. Le foie pèse 995 gr. (chez une enfant de 6 ans), la rate 175, le rein gauche et le rein droit respectivement 335 et 315 gr.

Examen histologique (Dr. Guy Albot). — Le foie présente une infiltration diffuse et modérée de cellules rondes dans les sinusoides ; mais, en certains points on note des plages irrégulières où il n'existe plus qu'une infiltration de cellules rondes, la localisation de ces plages dans le lobule n'est pas stricte.

La rate présente une infiltration considérable de cellules mononucléées et de cellules réticulaires au niveau de la pulpe rouge.

Le parenchyme pulmonaire est modérément infiltré de cellules mononucléées.

Sur un fragment de surrénale on ne peut reconnaître aucun élément de cette glande et l'on n'observe plus qu'une agglomération monotone de lymphoblastes.

Même infiltration rénale et pancréatique.

La moelle osseuse n'offre plus à étudier sa structure habituelle, mais présente le même aspect : un feutrage de cellules mononucléées.

Mêmes modifications ganglionnaires.

Observation N° 2. — L'enfant B. (André), âgé de 26 mois, entre à l'hôpital Hérold le 1^{er} août 1934. Depuis huit jours il est fatigué, fébrile, anorexique et tousse. Rien de particulier dans ses antécédents.

Depuis le mois de juin précédent, les parents auraient constaté souvent sur le corps de l'enfant la présence d'ecchymoses survenues après des chocs minimes.

Le 1^{er} août température au-dessus de 39°, le pouls à 110, la respiration sans tirage, ni battement des ailes du nez. L'enfant est extrêmement pâle; plusieurs ecchymoses : sur la paupière supérieure gauche, sur la face intérieure du thorax, au niveau des membres inférieurs. L'éminence thénar droite est occupée par un volumineux hématome. Il existe des pétéchies sur les piliers et sur l'amygdale droite et un piqueté hémorragique discret sur le voile du palais.

La rate est grosse, dépasse les fausses côtes de 6 cm. sa consistance est ferme. Le foie est gros et dépasse le rebord costal de 8 cm. L'appareil respiratoire, le système circulatoire et nerveux semblent normaux.

Le T. coag. est de 8 minutes.

T. saign. 45 minutes.

Numération globulaire : G.R. 1.620.000 ; H. 40 % ; V.G. 1,2 leucocytes 3.200.

Formule : grands monon. 16 ; lymphocytes adultes 6 ; lymphocytes jeunes (prolymphocytes ou lymphoblastes) 78 ; très nombreuses plaques réticulées 78.

Une hémoculture identifie un bactérium coli (Dr. H. Bonnet).

Les jours suivants, l'état général de l'enfant demeure

extrêmement grave, Le 4 août la température s'élève à 40°. De nouvelles taches pétéchiâles apparaissent sur la face. Un hématome volumineux se développe dans la région fessière gauche ; les ganglions cervicaux axillaires et inguinaux sont légèrement tuméfiés.

Nouvelle numération globulaire le 5 août :

G.R. 1.950.000 ; H. 40 % ; leucocytes 3.000.

Formule : lymphocytes adultes 36 % ; lymphocytes jeunes 60 % ; grands monon. 4 % ; hémato blasts 30.000

Le même jour après injection sous-cutanée d'un demi milligramme de chlorhydrate d'adrénaline la formule est la suivante : G.R. 2.070.000 ; H. 40 % ; V.G. 0,96 ; leucocytes 4.400.

Formule identique à la précédente.

Le 6 août aggravation et mort dans la soirée malgré deux transfusions de 110 cc. au total.

Examen anatomique. — Poumons : à gauche le lobe supérieur a une coloration rouge violacée, aspect de splénisation, de même que la partie supérieure du lobe inférieur ; à droite : aspect comparable au niveau du lobe inférieur. Cet aspect semble correspondre à des lésions agoniques.

Dans l'épaisseur du lobe supérieur droit on constate l'existence d'un nodule gros comme une noisette, rouge noirâtre, affleurant la plèvre pariétale, ayant l'aspect d'un infarctus. Deux petits foyers analogues se retrouvent dans l'épaisseur des lobes moyen et inférieur à droite.

Cœur : nombreuses taches pétéchiâles sous le péricarde viscéral.

Foie : volume 750 gr., pas d'hémorragies visibles.

Rate : énorme, mollesse, sans hémorragie ni infarctus visible.

Pancréas surrénales d'aspect normal.

Reins : volumineux. A leur surface pétéchiâles et petites hémorragies des pyramides à la coupe.

Moelle osseuse (fémorale), aspect rougeâtre.

Examen histologique (Dr. Guy Albot). On trouve de nombreuses cellules monocyclées disséminées dans les reins, le foie, la rate.

Poumon : réaction œdémateuse et congestive disséminée.

La pulpe rouge semble transformée en une sorte de tissu réticulaire grêle, dans lequel sont disséminées des cellules monocyclées.

Ganglions : même infiltration des cellules mononuclées, également réparties.

Moelle : tissu réticulaire grêle. Assez nombreux globules rouges. De-ci, de-là, on retrouve un mégacaryocyte. Présence à peu près exclusive de cellules mononuclées du type lymphoblastique. Absence de granulocytes et d'hématies nucléées.

Observation N° 3. — L'enfant Be... (Georgette), âgée de 7 ans 1/2, jusque-là bien portante, commence brusquement, le 30 mars 1935, à se plaindre de douleurs vives localisées à l'épaule, à la hanche et au genou gauche. La fièvre qui accompagne ces douleurs, la pâleur de l'enfant, la constatation d'un souffle asystolique font porter à ce moment le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu et prescrire un traitement salicylé. Malgré la thérapeutique, la maladie évolue et le 15 avril survient une épistaxis assez abondante.

L'enfant examinée un peu plus tard par le Docteur G. Semelaigne présente un gros foie et une grosse rate, qui font penser à une leucémie aiguë.

Un examen du sang montre :

G.R. 2.400.000 ; H. 75 % ; V.G. 1,5 ;

G.B. 7.000.

Formule : polyn. neutr. 64 ; polyn. eosin. 1 ; grands monon. et macrophages 2 ; moyen monon. 5 ; lymphocytes 28.

L'hémoculture est négative. Le sérum de la malade n'agglutine pas les cultures de micrococcus mélitensis. Le B.W. et le Hecht sont négatifs.

Le T. coag. 10 minutes.

Le T. saign. 12 minutes.

Evolution. — Pendant plusieurs semaines l'état de l'enfant reste stationnaire, les douleurs articulaires persistent, sont souvent accompagnées de poussées termiques. L'anémie se maintient au même taux et une transfusion sanguine n'élève pas le chiffre des hématies au-dessus de 3.000.000. Aucune modification des globules blancs ni de la formule.

L'enfant nous est adressée à l'Hôpital Hérold le 28 mai 1935. On note un léger suintement hémorragique des gencives et de la muqueuse nasale. Il n'existe ni pétéchie, ni ecchymoses. La pâleur des téguments et des muqueuses est extrême. La rate est volumineuse et dure, elle déborde les fausses côtes de trois travers de doigts. Le foie est peu augmenté de volume. On note une hypertrophie modérée des ganglions, des groupes sous-mentaux, sous-maxillaires, axillaires, latéro-thoraciques, épitrochléens, inguinaux.

L'enfant se plaint de douleurs violentes dans les deux poignets, à la face dorsale du pied gauche, à l'extrémité inférieure de la cuisse droite, dans la région occipitale. Les douleurs occupent surtout les extrémités épiphysaires au voisinage des articulations, sont spontanées, mais exagérées par la pression des os et par les tentatives de mobilisation des articulations.

Cependant il n'existe aucune modification objective de la région atteinte.

La T.A. au Vaquez est de 10 1/2-6 1/2. Le pouls a 130. La température, qui la veille était à 39°5 est retombée à 37°8. Il existe un souffle asystolique probablement extra-cardiaque. L'examen des autres organes entièrement négatif.

Examen du sang fait le 1^{er} mai 1935 :

G.R. 2.205.000 ; H. 40 % ; V.G. 0,9 ; leucocytes 5.500.

Formule : polyn. neutr. 53 ; grands monon. et macrophages 5 ; moyens monon. 35 ; lymphocytes 2 ; myélocytes et métamyélocytes 5.

Un tel ensemble de symptômes : anémie fébrile, état hémorragipare discret, spléno-hépatomégalie et adénomégalie était au plus haut degré suggestif d'une leucémie aiguë. L'existence même d'ostéalgies plaiderait en faveur de cette hypothèse.

Les examens du sang paraissaient l'écarter puisque, à trois reprises, le chiffre de leucocytes variait entre 5.500 et 7.000 avec une formule leucocytaire normale.

Nous avons cependant admis la possibilité d'une leucose aiguë aleucémique et pratiqué un examen de la moelle osseuse qui a apporté une confirmation formelle à notre diagnostic montrant la présence presque exclusive de leucoblastes.

Myélogramme (7 juin 1935) : leucoblastes 95 ; polynucléaires neutrophiles 2 ; erythroblastes 3.

Au cours des semaines suivantes l'état de l'enfant se modifie peu. La température, la pâleur, les douleurs persistent. Par contre nous notons d'importantes modifications sur les radiographies du squelette. L'enfant quitte le service le 26 juin. Nous la revoyons le 9 août et constatons ce jour-là l'existence de signes évidents d'insuffisance cardiaque, dyspnée importante sans localisation pulmonaire, un pouls à 144, alors que la température est à 37°4 et un bruit de galop extrêmement net, facilement perçu malgré l'existence d'un souffle asystolique. La tension artérielle est de 12-6 (Vaquez), les radiographies indiquent une augmentation considérable du volume du cœur, surtout au niveau de l'arc moyen et de l'arc ventriculaire gauche.

La pointe est arrondie, reportée en dehors par augmentation des dimensions des cavités gauches et pro-

bablement du ventricule droit. Au total augmentation globale du volume du cœur prédominant sur les cavités gauches.

L'enfant revu le 18 août est sensiblement dans le même état, le bruit de galop et la tachycardie persistent malgré les toni-cardiaques. L'enfant meurt le 20 août 1935. On n'a pas fait d'autopsie.

Observation N° 4. — L'enfant Ram... (Roger), âgé de 12 ans, entre à l'Hôpital Hérold le 13 juillet 1934, pour fièvre et anémie. Le début de la maladie remonte à la fin d'avril 1934 ; l'enfant avait eu, à cette époque, une amygdalite ulcéreuse suraiguë, qui fut considérée comme une angine de Vincent. Un mois plus tard une nouvelle angine à fausse membrane accompagnée d'une volumineuse adénopathie cervicale, de fièvre, pâleur et asthénie, fut considérée comme une angine diphtérique et on pratique plusieurs injections de sérum.

Guérison rapide, mais dans le courant de juin et début de juillet, la pâleur et l'asthénie de l'enfant s'accroissent à nouveau et il est hospitalisé.

A ce moment l'enfant est pâle et abattu. L'examen des poumons est négatif, le pouls rapide, régulier, à 120, la température à 37°4. L'auscultation du cœur permet de constater un bruit de galop net et un souffle aystolique, probablement anorganique. La T.A. est de 12-6, (Vaquez). Le foie n'est pas gros ; mais la rate est palpable.

Il n'existe pas d'œdèmes. L'examen neurologique est négatif. Il n'existe ni hémorragies des muqueuses, ni purpura. Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine ; le B.W. négatif, la cuti-réaction à la tuberculine positive, l'hémoculture négative ; l'urée sanguine à 0 gr. 35. Il n'y a pas de sang dans les selles.

T. coag. 11 minutes.

T. saig. 6 minutes.

La résistance globulaire : sang total, hémolyse initiale 5,6, hémolyse totale 4%.

Numération globulaire : globules rouges 1.000.000 ; H. 30% ; V.G. 1,5 ; B.G. 8.200.

Formule : polyn. neutr. 18 ; polyn. basoph. 2 ; myélocytes neutr. 6 ; grands et moyens monon. adultes 20% ; leucoblastes 48 ; lymphocytes adultes 6 ; hématies nucléées 2% leucocytes.

Le premier diagnostic envisagé avait été celui d'anémie aiguë de type pernicieux appartenant à la variété hypoplastique. Néanmoins la constatation dès le premier examen hématologique de G.B. d'un type particulier (leucoblastes) permettait de penser qu'on se trouvait peut-être en face d'une leucémie aiguë.

Au cours de l'évolution, malgré une série de petites transfusions de 120 à 150 cc. et d'injection d'extrait de foie et de moelle osseuse, l'état général s'aggrava, la température oscillant entre 37° et 40°. Mais surtout on devait noter dans les deux mois suivants une invasion progressive du sang par les éléments de la série blanche. Les numérations successives donnèrent les résultats suivants quant aux leucocytes :

8.200, 12.600, 14.400, 25.000, 33.600, 44.000, 112.000, 203.000, 280.000, 198.000, 140.000, 287.000, 236.000, 184.000.

Quant aux formules leucocytaires elles montraient la prédominance, et lors des dernières numérations, la présence presque exclusive de leucoblastes.

L'enfant succomba le 16 septembre 1934, après avoir présenté plusieurs hématomés, dans une cachexie et un marasme progressifs, l'évolution de la maladie ayant été abrégée par des phénomènes d'insuffisance cardiaque.

A l'autopsie, on constate la présence d'un cœur volumineux, un peu flasque, dont l'examen microscopique ne révèle rien d'anormal.

Le foie volumineux atteint 1.220 gr., son aspect macroscopique semble normal.

La rate pèse 170 gr., les surrénales ont un aspect normal. Les reins pèsent respectivement, le droit 96 gr., le gauche 86 gr.

Estomac et intestin d'aspect normal, de même que les ganglions juxta-aortiques, iliaques, inguinaux et cervicaux.

La moelle diaphysaire du fémur est de coloration blanc jaunâtre et d'aspect grassex.

Examen histologique (Dr. Guy Albot). — Foie présente des infiltrations diffuses des sinusoides et du tissu conjonctif des espaces portes par des cellules mononucléées, de taille variable et à noyaux inégaux.

Rate présente une infiltration des mêmes cellules mononucléées et de nombreux globules rouges.

La moelle : structure homogène avec un feutrage cellulaire très abondant qui remplace le tissu grassex et qui dissocie les rares travées osseuses rencontrées sur la préparation.

Observation N° 5. — Th... Françoise, 5 ans, enfant unique. A toujours été bien portante. La maladie débute brusquement à la fin du mois d'août 1936 par de la fièvre et une angine rouge accompagnée d'adénopathie sous-maxillaire. En quelques jours la température retombe à la normale.

Vers le 11 septembre la fièvre s'allume de nouveau et s'accompagne d'une dyspnée extrême et une toux sèche, incessante. L'examen clinique et radioscopique du thorax sont négatifs.

Le 23 septembre la dyspnée est extrême, la toux incessante ; il existe une cyanose du visage et un œdème en pélerine très marqué. On note la présence de plusieurs ulcérations buccales s'accompagnant d'adénopathie cervicale. On pense successivement à

une péricardite, à une pleurésie médiastinale, à une tumeur du médiastin.

Une nouvelle radioscopie montre que le cœur est volumineux mais qu'il n'existe pas d'épanchements péricardiques ; la transparence pulmonaire est normale, la cuti-réaction à la tuberculine est négative.

L'enfant est très pâle. La température est autour de 39°, le foie un peu gros. Légère hypertrophie des ganglions cervicaux, mais la rate n'est pas augmentée de volume. Hémoculture négative.

Numération globulaire : G.R. 2.100.000 ; G.B. 3.200 ; lymphocytes 20 % ; grands monon. 15 % ; polym. 64 % ; P. éos. 1 %.

On s'arrête au diagnostic de myocardite de nature indéterminée.

Après quelques jours les ulcérations de la bouche guérissent, l'adénopathie diminue, les signes fonctionnels s'amendent progressivement, l'œdème disparaît, la température s'abaisse, l'anémie reste importante. Les 2, 5 et 9 octobre le nombre des G.R. ne dépasse pas 2.460.000 ; les G.B. atteignent 4.600.

Mais, après trois transfusions, les globules rouges atteignent le 10 octobre 1936, 3.180.000, le 24 octobre, 4.100.000.

Le 29 octobre l'enfant sort de l'hôpital, est bien portant jusqu'au 8 décembre, quand la fièvre reprend. Elle restera irrégulière pendant les mois de décembre et de janvier. L'examen clinique restera toujours négatif. Il n'y a pas d'adéno-splénomégalie.

Le 15 décembre on pratique cependant une ponction sternale, et l'examen du myélogramme montre un bouleversement complet de la formule avec une énorme prédominance de leucoblastes :

Polyn. neutr. 1 ; moyens monon 1 ; lymphocytes 3 ; normoblastes 6 ; leucoblastes 89.

Au cours des semaines suivantes l'anémie progresse régulièrement :

17 décembre 1936 : G.R. 3.450.000 ; G.B. 1.900.000 ; polyn. neutr. 30 % ; cell. de Turck 2 % ; monon. 68 % ; lymphocytes 30 % ; moyens monon. 36 % ; grands monon. 2 %.

22 janvier 1937 : G.R. 3.100.000 ; G.B. 2.600 ; polyn. neutr. 16 % ; lymphocytes 16 % ; moyens monon. 68 % ; hématies nucléées 1,5 %.

A la période terminale apparaîtra un grand syndrome hémorragique avec purpura, hémorragie gingivale, épistaxis, hématuries. Mais à aucun moment on n'a noté une grosse rate, une hypertrophie des ganglions ou des douleurs osseuses.

4 février 1937 : G.R. 1.450.000 ; G.B. 1.100 ; polyn. neutr. 18 % ; myélocytes neutr. 1 % ; lymphocytes 35 % ; moyens monon. 43 % ; grands monon. 2 % ; plasmo-cytes 1 % ; hématies nucléées 2 %.

T. saig. plus d'une heure

T. coag. 32 minutes.

Mort le 6 février 1937 par une broncho-pneumonie terminale.

L'autopsie n'a pas été faite.

Observation N° 6. — L'enfant De... Marcelle, âgée de 2 ans 1/2, est envoyée le 11 juin 1938 dans le service de M. le Professeur Huber, à l'Hôpital Hérold.

Deux jours plus tôt le médecin traitant avait été appelé auprès de l'enfant pour une épistaxis d'abondance moyenne qui s'était prolongée pendant 4 heures ; le médecin frappé de son état, demande l'hospitalisation.

Examinée le 11 juin 1938, l'enfant présente une température oscillant entre 39° et 39°8, elle est d'une pâleur extrême, les téguments et les muqueuses sont complètement décolorés ; quelques pétéchies et ecchymoses disséminés.

Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume.

Quelques ganglions sous-maxillaires épitrochléens et inguinaux modérément augmentés de volume.

L'enfant accuse des douleurs au niveau des extrémités osseuses. Le résultat de l'examen clinique est négatif. La cuti-réaction tuberculine est négative.

Le T. saig. est de 6 minutes.

Le T. coag. de 20 minutes.

Numération globulaire : G.R. 1.860.000 ; H. 35 % ; V.G. 0,9 ; G.B. 34.900.

Formule polyn. neutr. 2 ; lymphocytes 10 ; leucoblastes 88.

Ponction sternale : le myélogramme montre la présence d'une nappe homogène de leucoblastes.

L'enfant passe trois jours à l'hôpital, pendant lesquels on pratique deux transfusions de 80 cc., des injections d'extrait hépatique, de l'acide ascorbique par la bouche, à la dose de 10 cgr. par jour.

Malgré les traitements, l'état de l'enfant s'aggrave et elle est emmenée par la famille le 14 juin, dans un état désespéré.

Observation N° 7. — L'enfant Van... Georgette, âgée de 8 ans, est envoyée à l'hôpital Hérold le 2 novembre 1934.

On ne note rien dans ses antécédents, sauf une certaine pâleur qui existerait depuis sa naissance.

Le début de la maladie remonte au 15 août ; elle était pâle, se plaignait de douleurs diffuses au niveau de la cuisse, des jambes, des bras et des avant-bras. Vers le 20 octobre la pâleur s'est accrue, l'appétit a disparu, et on pense à un rhumatisme articulaire aigu avec atteinte cardiaque.

Les douleurs sont devenues très violentes, l'enfant doit garder le lit. Vers le 25 octobre deux signes nouveaux apparaissent : une éruption purpurique et des adénopathies.

Examinée le 2 novembre 1934 on remarque la pâleur des téguments et des muqueuses ; on note la présence de nombreuses pétéchies prédominant sur les membres, mais existant sur tout le corps. Il n'existe pas d'hémorragie des muqueuses.

Les ganglions cervicaux, inguinaux, axillaires, poplités, épitrochléens sont augmentés de volume, de consistance ferme, isolés les uns des autres, sensibles à la pression.

La rate est volumineuse, descend jusqu'à l'ombilic, elle est ferme, indolore. Le foie apparaît normal ; on entend à la pointe du cœur un léger souffle asystolique.

Au moment de son entrée à l'hôpital, les douleurs osseuses sont limitées à la région calcanéo-astragaliennne gauche. Il existe un léger gonflement et à ce niveau la pression est douloureuse.

Il n'existe pas de limitation des mouvements des articulations. La radiographie des os de la jambe et du pied est normale. L'enfant accuse en outre une légère douleur à la pression du sternum. Le reste de l'examen est négatif pas de lésion bucco-pharyngée.

La cuti-réaction à la tuberculine est positive.

Le T. saig. 13 minutes.

Le T. coag. 15 minutes.

L'hémoculture sur bouillon ascite négative.

Numération globulaire pratiquée entre le 2 et le 15 novembre donne des résultats suivants :

Le 2 novembre 1934 : G.R. 2.110.000 ; H. 50 % ; V.G. 1,1 ; leucocytes 20.000.

Formule : polyn. neutr. 3 % ; moyens monon. 13 % ; lymphocytes 3 % ; grands lymphocytes 80 % ; myélocytes éosin. 1 %.

7 novembre 1934 : G.R. 2.670.000 ; H. 60 % ; V.G. 1 ; leucocytes 41.200.

Formule : polyn. neutr. 12 % ; moyens monon. 2,6 % ; hématies nucléées 7 ; lymphocytes 2 % ; cell. anormales 58 %.

13 novembre 1934 : G.R. 1.700.000 ; H. 50 % ; V.G. 1,4 leuc. 440.000 ;

Formule : polyn. neutr. 2,5 ; lymphocytes 1,5 ; cell. anormales 96 ; globuline 102.000.

15 novembre 1934 : G.R. 1.740.000 ; H. 30 % ; V.G. 0,8 ; leucocytes 380.000.

Formule : polyn. neutr. 0,2 ; grands monon. 0,2 ; moyens monon. 1,2 ; cell. anormales 98,4.

Le 15 novembre 1934 l'enfant est emmenée par sa famille dans un état désespéré.

Observation N° 8. — Mar... Denise, 22 mois, est envoyée à l'hôpital pour une fièvre qui, depuis six jours, oscille entre 39° et 40°. Les antécédents de l'enfant ne révèlent rien de particulier.

A la fin du mois de janvier 1937 l'enfant a eu pendant deux ou trois jours une angine avec une température à 39°-40°. L'enfant s'est plaint à ce moment de douleurs dans les jambes et les genoux. La marche semblait difficile, elle demandait souvent à être portée.

Le 1^{er} mars la température est montée à 40° et depuis elle est restée au voisinage de 39°5. Elle est admise à l'hôpital le 5 mars.

A l'examen l'enfant est très pâle. Ses téguments, ses conjonctives et ses lèvres sont complètement décolorées. On trouve des ganglions augmentés de volume aux aines, dans les aisselles et dans la région occipitale. Quelques pétéchies sur la face interne du bras droit et de petites ecchymoses au niveau du genou droit.

La rate est augmentée de volume. Le reste de l'examen est négatif. La cuti-réaction à la tuberculine est négative.

Le T. saig. est de 12 minutes.

La numération globulaire : G.R. 835.000 ; H. 30 % ; V.G. 1,8 ; G.B. 4.200.

Formule : polyn. neutr. 4 % ; grands monon. 17 % ; moyens monon. 74 ; lymphocytes 5.

Ponction sternale. On note sur les frottis la présence presque exclusive de leucoblastes.

Après une transfusion de 60 cc. le 9 mars la numération globulaire : G.R. 990.000 ; H. 30 % ; V.G. 1,6.

Formule : polyn. neutr. 10 % ; moyens monon. 77 ; lymphocytes 11 ; plasmocytes 2.

Le jour suivant l'état de l'enfant s'aggrave. Des pétéchiés et des ecchymoses apparaissent sur les jambes, et sur la face dorsale de la main gauche.

Le 13 mars, son état est désespéré ; une nouvelle numération globulaire : G.R. 1.190.000 ; H. 30 % ; V.G. 1,3.

Formule : polyn. neutr. 8 ; moyens monon. 16 ; plasmocytes 8 ; lymphocytes 68.

L'enfant, mourante, est emmenée par sa famille.

Observation N° 9. — L'enfant Ha... Christiane, âgée de 3 ans 1/2, est envoyée à l'Hôpital Hérold le 22 février 1937.

Au début du mois l'enfant s'est plainte de fatigue, refuse de marcher et présente des douleurs au niveau des pieds et des jambes.

La température est encore normale. Peu à peu l'enfant pâlit et refuse de s'alimenter.

Vers le 15 février tous ces troubles s'aggravent encore et la température s'élève à 39° et même 40°. Des pétéchiés et des ecchymoses apparaissent pour la première fois. Le 22 février 1937 on trouve une enfant extrêmement pâle, dont le visage paraît empâté, bouffi, on note quelques pétéchiés disséminées sur les membres inférieurs, les bras et les avant-bras.

La température est à 39°. Le poulx bat à 160. La T.A. 12 1/2-6 1/2. Le foie, la rate ne sont pas augmentés de volume. Il n'existe pas de lésions des muqueuses.

Le T. saig. est de 10 minutes.

Le T. coag. 20 minutes.

Numération globulaire : G.R. 1.190.000 ; H. 30 % ; V.G. 1,3 ; G.B. 10.800.

Formule : grands monon. 7 % ; moyens monon. 86 % ; lymphocytes 7 %.

L'hémoculture est négative. Sur le myélogramme on note la présence presque exclusive de leucoblastes. On ne trouve sur les lames aucun élément de la série granuleuse. On note l'absence des cellules mononucléées adultes. Seuls quelques globules rouges nucléés (normoblastes) représentant 1 ou 2 % du total des éléments.

Le 25 février l'état général de l'enfant s'est encore aggravé, elle est dyspnéique. La radiographie thoracique montre une image normale. On note un petit souffle systolique de la pointe.

L'enfant mourante, est emmenée par sa famille.

Observation N° 10. — L'enfant Dr... Paul, âgé de 12 ans, est envoyé à l'Hôpital Hérold le 14 mai 1938.

Il est malade depuis le 26 mars. Cette nuit-là l'enfant est pris brusquement de dyspnée, sa température était à 40°. Le médecin appelé ne fit que des constatations négatives. Sa température resta élevée entre 38°-40°. On constata une poussée de purpura, une légère hypertrophie de la rate. Un séro-diagnostic pratiqué pour la recherche des agglutinines vis-à-vis des bacilles typhiques et paratyphiques resta négatif.

La température baisse dans les jours suivants, mais au bout de dix jours elle remonte à 40° et depuis elle ne cessa d'osciller entre 37° et 40°. L'état de l'enfant s'aggrave, un examen du sang effectué le 12 mai 1938 : G.R. 950.000 ; H. 30 % ; G.B. 1.200 ; polyn. neutr. 5 % ; moyens monon. 8 % ; polyn. eosino. 1 % ; lymphocytes 86 %.

C'est à ce moment qu'il entre à l'hôpital. Dès le premier examen on est frappé par son amaigrissement, sa pâleur, ses téguments et ses muqueuses sont complètement décolorés. On trouve une adénopathie modérée des ganglions cervicaux occipitaux, sous-maxillaire gauche et inguinaux. La rate est augmentée de volume, le foie n'est pas gros. Le cœur est rapide, 140 pour une température de 38°, la T.A. 12/8.

On entend au cœur un bruit de galop très net. Le reste de l'examen est négatif, les poumons sont normaux on ne trouve pas d'angine, ni d'ulcération des muqueuses.

La radiographie du thorax est normale.

Numération globulaire : G.R. 2.640 000 ; H. 35 % ; V.G. 0,7 ; G.B. 7.300 ; polyn. neutr. 5 % ; lymphocytes 64 ; plasmocytes 1 ; leucoplastes 30 %.

Une ponction sternale montre la prédominance des leucoblastes. La réaction érythroblastique est presque nulle.

T. coag. 25 minutes.

T. saig. plus de 30 minutes.

L'état est stationnaire ; l'enfant est emmené par sa famille le 20 mai, et il meurt brusquement trois jours après à la suite d'une grosse hématomérose.

Observation N° 11. — L'enfant Ve... Françoise, âgée de 13 ans, a toujours été bien portante jusqu'au mois d'août 1936. A ce moment, elle a commencé à se plaindre de fatigue, et son entourage a remarqué sa pâleur.

A la fin d'octobre, la pâleur, qui n'a fait que s'accroître, s'accompagne d'une légère poussée thermique.

Le 19 octobre, nous voyons l'enfant. Sa température est à 38°. On note sa pâleur et l'existence de nombreuses adénopathies occupant les régions inguinales, axillaires, épitrochléennes et cervicales.

L'enfant se plaint de dysphagie et en effet il existe une ulcération sanieuse sur l'amygdale droite. La rate augmentée de volume déborde les fausses côtes de trois travers de doigts. On note un léger souffle systolique, à l'auscultation de la pointe du cœur. Le reste de l'examen est négatif.

Numération globulaire : G.R. 3.700.000 ; H. 85 % ; V.G. 1,14 ; G.B. 115.200.

Une ponction sternale est pratiquée le 20 novembre 1936 ; myélogramme : myélocyte 1 % ; hématies nucléées 2 % leucoblastes 97.

Les jours suivants l'état de l'enfant s'aggrave progressivement, quelques pétéchies apparaissent sur les membres, la température oscille entre 38°-40°. L'ulcération de l'amygdale droite fait des progrès, s'accompagne d'un jetage sanieux par les narines.

Au début de décembre on constate la présence de deux ulcérations profondes, douloureuses, localisées à l'orifice anal, et recouvertes d'un enduit sphacélique.

Les numérations sanguines donnent les résultats suivants :

le 23 novembre 1936 : G.R. 3.210.000 ; H. 85 % ; G.B. 15.200.

Formule : polyn. éosino 1 ; lymphocytes 5 ; moyens monon. 15 ; cell. mon. 78.

le 8 décembre 1936 : G.R. 1.460.000 ; H. 30 % ; G.B. 9.000 ; cell. mononcytoïdes 47 ; leucoblastes 4 % ; polyn. neutr. 11 ; moyens monon. 6 ; lymphocytes 32.

le 18 décembre 1936 : G.R. 755.000 ; leucocytes 1.000.

Formule : polyn neutr. 28 % ; monocytes 10 % ; moyens monon. 18 % ; lymphocytes 44 % ; hématies nucléées 2 %.

La mort survient le 18 décembre dans un marasme progressif.

Observation N° 12. — L'enfant Ber... Solange, 13 ans, tombe malade vers le 7 novembre 1938. Elle se plaint de malaise, de fatigue, elle maigrit, pâlit, sa température s'élève. Le médecin qui l'a vue à ce moment porte le diagnostic de rhumatisme cardiaque évolutif.

L'enfant est envoyée à l'Hôpital Bretonneau le 1^{er} décembre 1938. A l'examen on trouve une enfant très fatiguée, très pâle, dont les téguments et les muqueuses sont complètement décolorés. Sa température est de 39°8. Son pouls rapide; il existe un souffle systolique dans la région apexienne, une légère hypertrophie des ganglions sous-axillaires et inguinaux. Le reste de l'examen clinique est négatif.

Une numération globulaire faite le 2 décembre 1938 :

G.R. 820.000; H. 40%; V.G. 2,5; leucocytes 28.000;

Formule : polyn. neutr. 3%; moyens monon. 3%; myélocytes 1%; leucoblastes 93%; hématies nucléées 6%.

Dans la nuit du 2 au 3 décembre survient une épistaxis très abondante, pour laquelle on pratique une transfusion de 200 cc.

Un nouvel examen du sang fait le 7 décembre 1938 :

G.R. 1.000.000; H. 40%; G.B. 30.200.

Formule : polyn. neutr. 3%; moyens monon. 5%; grands monon. 1%; leucoblastes 90%; hématies nucléées 2%.

L'état de l'enfant reste grave. La fièvre est élevée. De nouvelles épistaxis surviennent à plusieurs reprises, malgré l'administration de chlorure de calcium et d'extrait hépatique.

Deux nouvelles transfusions de 200 cc. ont été pratiquées le 10 et le 14 décembre. Le 15 décembre l'examen du sang : G.R. 1.020.000; H. 40%; leucocytes 49.600.

Formule : polyn. neutr. 1%; moyens monon. 6%; leucoblastes 93%; hématies nucléées 3%.

L'enfant meurt le 16 décembre 1938.

L'examen anatomique n'a pu être pratiqué.

Observation N° 13. — L'enfant Gar... Claude, âgé de 7 ans 1/2, a toujours été bien portant. Il a commencé à pâlir depuis le début d'octobre 1938.

Brusquement le 23 novembre 1938 la température s'élève à 40°6 et le médecin appelé a constaté ce jour là une rougeur de la gorge. Améliorée pendant une dizaine de jours, la température reprend, s'accompagne de fatigue et pâleur et l'enfant est envoyé à l'Hôpital Bretonneau le 12 décembre 1938.

A ce moment, sa température est à 38°2, sa pâleur est extrême; il existe une certaine bouffissure de la face, le cœur est très rapide; il existe un souffle systolique de la pointe, sa T.A. est de 1096,5. On trouve une légère adénopathie inguinale, axillaire et cervicale.

Le foie est augmenté de volume, la rate déborde de quatre travers de doigts le rebord costal.

Le T. saig. est de 15 minutes.

Le T. coag. de 6 minutes.

Numération globulaire : G.R. 910.000; H. 40%; leucocytes 29.000.

Formule : polyn. neutr. 1%; lymphocytes 2%; moyens monon. 8%; monocytes 3%; leucoblastes 86%; hématies nucléées 1%; leucocytes.

Malgré une transfusion de 200 cc. la température demeure largement oscillante, entre 39° et 40°. Une ponction sternale faite le 14 décembre 1938 montre la prédominance presque exclusive de leucoblastes.

L'urée sanguine 0 gr. 65, cholestérol 1 gr. 75; matières protéiques totales 67 gr. 10; sérine 56 gr. 6; globuline 10 gr. 50; rapport $\frac{S}{G} = 5,39$.

La radiographie du squelette entier ne montre aucune anomalie.

L'enfant meurt le 18 décembre 1938.

Observation N° 14. — Dam... Janine, 2 ans 1/2, a été opérée à quatre mois pour une invagination intestinale aiguë, a eu une otite bilatérale un peu après.

En juillet 1938 fait un épisode avec fièvre et diarrhée, qui guérit au bout d'une semaine.

Nouvelle poussée thermique avec vomissement au début de septembre 1938, qui s'atténue ; mais à partir du 15 septembre la température remonte à nouveau jusqu'au voisinage de 39°. Vue par un médecin le 29 septembre, parce que l'enfant était pâle et fatiguée, présentait une adénopathie généralisée et une grosse rate.

Numération globulaire : G.R. 3.800.000 ; G.B. 10.500 ; polyn. neutr. 10% ; polyn. éosino. 2% ; lymphocytes 8% ; moyens monon. 35% ; monocytes 45% (?)

Quelques jours plus tard l'enfant est ramenée au médecin, car la température est remontée, et se plaint d'une vive douleur au genou, qui fait penser un moment à une ostéomyélite.

Hospitalisée le 6 octobre à l'Hôpital Bretonneau, avec une grosse température, l'enfant accuse une douleur vive au niveau du genou gauche, on trouve en outre une adénopathie importante de la région inguinale gauche.

Par ailleurs quelques ganglions augmentés de volume dans la région inguinale droite et au niveau du cou. Le reste de l'examen clinique est négatif.

L'hémoculture est négative. La cuti-réaction négative. La radiographie pulmonaire montre une image thoracique normale. La radiographie du genou ne montre aucune anomalie visible sur le cliché. Dans les urines, ni sucre, ni albumine.

T. saig. 4 minutes.

T. coag. 9 minutes.

Numération globulaire : G.R. 3.600.000 ; H. 70% ; G.B. 7.200 ;

Formule : polyn. neutr. 25 % ; lymphocytes 9 % ; moyens monon. 58 % ; monocytes 8 %.

Les jours suivants l'état de l'enfant reste médiocre, la fièvre persiste ; une nouvelle numération : G.R. 3.700.000 ; H. 55 % ; G.B. 6.400.

Formule : polyn. neutr. 2,2 % ; métamyélocytes 1 % ; lymphocytes 7 % ; moyens monon. 31 ; monocyte 39.

L'enfant a eu deux transfusions de sang de 60 et 80 cc. et une série d'injection d'extrait hépatique.

Le 29 octobre, le nombre de globules rouges est légèrement augmenté, le reste de la formule leucocytaire n'a pas varié.

Au début du mois de novembre la température s'élève de nouveau à 39° accompagnant un gonflement et une rougeur dans la région tibio-tarsienne droite.

Le 7 novembre une tuméfaction existe à la face antérieure des deux tibias.

La radiographie du squelette montre une image normale. Ces phénomènes disparaissent en quelques jours. Seule la température reste irrégulière, l'enfant est pâle.

Le 28 novembre 1938, après une nouvelle transfusion numération globulaire : G.R. 4.100.000 ; H. 75 % ; G.B. 38.000.

Formule : polyn neutr. 14 % ; lymphocytes 2 % ; moyens monon. 14 % ; monocytes 3 % ; leucoblastes 66 %.

Le 5 décembre 1938 on pratique une ponction sternale et l'examen du myélogramme montre l'existence d'une nappe homogène de leucoblastes.

Au cours des semaines suivantes l'état de l'enfant reste à peu près stationnaire, la température est largement oscillante. Trois nouvelles transfusions stabilisent en quelque sorte le nombre de globules rouges aux environs de 3.800.000, le nombre de leucoblastes est variable.

Le 7 janvier 1939 leur nombre est de : G.R. 3.860.000 ; H. 70% ; leucocytes : 38.200.

Formule : polyn. neutr. 17% ; lymphocytes 1% ; moyens monon. 25% ; monocytes 5% ; leucoblastes 52% ; hématies nucléées 2% leucocytes.

L'état général de l'enfant s'aggrave progressivement, et il est emmené par sa famille le 8 janvier 1939.

Observation N° 15. — (*Soc. méd. des hôpitaux* ; 1939, Dr. Milhit et Foucquet). L'enfant Lef... Georges, âgé de 10 ans, présente comme manifestation initiale de la diarrhée et des poussées thermiques à 39° - 40°. Quelques douleurs ostéo-articulaires.

Pas de gros foie.

Pas d'adénopathie.

Une rate modérément grosse.

Le nombre de G.R. varie entre 3.260.000 et 1.280.000 G.B. 6.000 et 900.

Durée de la maladie : six mois.

Leucoblastoses sanguine et médullaire.

Terminaison dans un tableau d'anémie et marasme.

Observation N° 16. — L'enfant Dep... Serge, âgé de 4 ans 1/2, présente comme manifestation initiale une angine ulcéro-membraneuse, avec otite.

Le foie est gros. La rate dépasse largement le rebord costal. On note quelques ecchymoses disséminées. L'anémie est modérée.

G.R. variant de 3.100.000 à 2.370.000 ; G.B. variant de 23.400 à 13.500.

Leucoblastose sanguine et médullaire.

Durée : Trois mois et demi.

Mort dans un tableau d'anémie avec marasme.

CONCLUSION

1° La leucose aiguë est une affection extrêmement polymorphe. Sa symptomatologie répond rarement à la description classique, et nous avons insisté sur les particularités que nos observations nous ont révélées. Il est donc nécessaire de connaître les aspects nombreux que peut revêtir la leucose, en particulier les formes oligo-symptomatiques, les formes anémiques ou hémorragiques.

2° Le syndrome hématologique classique de la leucose aiguë, comprenant l'augmentation du chiffre des leucocytes et le passage de leucoblastes dans le sang circulant n'est plus suffisant pour délimiter le cadre nosologique de cette affection.

3° Le nombre des globules blancs peut être normal, augmenté ou abaissé, pendant une période fort longue ou pendant toute la durée d'évolution, les formes leucémiques d'emblée étant rares. Rappelons que nous n'avons retrouvé celles-ci que quatre fois sur seize cas. Les leucoses peuvent donc être leucémiques, aleucémiques ou leucopéniques.

4° Le passage des leucoblastes dans le sang circulant n'est pas constant. Il peut manquer complète-

ment d'une façon transitoire, souvent dans la phase ultime de l'affection, ou revêtir des aspects atypiques dont la présence en quelques rares exemplaires rend l'identification difficile.

5° L'étude de la moelle osseuse, rendue facile par la mise au point de la ponction sternale, est par contre le seul moyen de diagnostic sûr, pour les formes atypiques. Elle met en évidence une prolifération exclusivement leucoblastique de la moelle. Cette modification médullaire constitue la meilleure définition de la leucose aiguë.

6° L'étude du leucoblaste ne permet point une division en variétés myéloblastique, lymphoblastique et monoblastique. Ni les particularités du noyau, ni les réactions oxydasiques ou peroxydasiques, ni la présence ou absence d'une réaction myéloïde associée ne constituent des arguments péremptoirs. Le leucoblaste n'est pas une cellule souche, jeune, indifférenciée mais un élément pathologique, atypique, sans rapport avec les séries myélocytaire, lymphocytaire ou monocytaire normales.

Vu :
Le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu :
Le Président de thèse,
Robert DEBRÉ.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN. — « Le chlorome », *Monde Médical*, 15 janvier 1929.
- « Diagnostic clinique de la leucémie aiguë », *Journal médical français*, 1922.
- AUBERTIN et BOSVIEL. — « Contribution à l'étude de la leucémie aiguë. Forme suraiguë », *Archive des maladies du cœur*, 1923.
- BABONNEIX et TIXIER. — « La leucémie chez le nourrisson », *Archive de médecine des enfants*, 1909.
- BORCHARDT. — *Uebergang von agranulocytose in myeloblasten Leukaimie*.
- BORGSON et WAGENER. — « Changes in the eye in Leukemie », *Amerizan Journal of medical sciences*, 1929.
- BOUDET. — *La leucémie aiguë. Etude anatomo-clinique*, thèse, Paris, 1910.
- BRESLING. — « A case of acute lymphatic leukemia death in five weeks. Canada », *New Association Journal*, Toronto, 1916.
- BROUSSELE. — *La leucémie aiguë. Etude biologique de la cellule indifférenciée*, thèse, Paris, 1921.
- CORONIA. — *Pediatrics*, 1922.
- CHALIER et BRISSAUD. — « Un cas de leucémie myélogène aiguë », *Revue internationale médico-chirurgicale*, Paris, 1927.
- CHEVALIER. — « Les leucémies aiguës », *L'Hôpital*, novembre 1926.
- COLARD. — *La leucémie aiguë chez l'enfant*, Thèse de Paris, 1924.
- COUDAT (M^{lle}). — « Leucémie aiguë chez l'enfant », *Archive de médecine des enfants*, mai 1923.

- DEBRAY-MICHAUX et M^{lle} SAINTON. — « Leucémie aiguë avec symptômes articulaires importants. Aspect singulier d'un élément de purpura nécrotique simulant une pustule charbonneuse », *Bulletin et Mémoire de la société médicale des Hôpitaux*, p. 881, 1931.
- DEBRÉ, LAMY, BUSSON. — *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, Paris, 1931.
- DEBRÉ, LAMY, SOULIÉ et GABRIEL. — « Leucose aiguë aleucémique à symptomatologie pseudo-rhumatismale. Modifications radiologiques du squelette. Insuffisance cardiaque terminale », *Bulletin et mémoire de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 12 juin 1936.
- DEBRÉ, LAMY et SÉE (G.). — « La myélographie », *Bulletin et mémoire de la Société médicale des Hôpitaux*, 13 décembre 1935.
- DENECHAU et GORY. — « La leucémie aiguë. Ses aspects cliniques et son diagnostic », *Bulletin médical*, Paris, 1924.
- DIMITRESCO (Ch.) et PETREA (C.). — « Leucémie aiguë simulant le rhumatisme », *Bulletin et mémoire de la Société médicale des Hôpitaux*, p. 957, 1934.
- DUVOIR et PHILIPPE. — « Mort suspecte d'un enfant de trois ans au cours d'une leucémie aiguë. Etude d'anatomie pathologique d'hémorragie cérébrale d'un caractère particulier », *Annale de médecine légale*, 14 décembre 1928.
- ENGELBRECH-HOLM. — « Uebersicht über die Leukosforschung der letzten Jahre », *Klinische Wochenschrift*, 16 juillet 1938.
- GORY. — *Contribution à l'étude clinique de la leucose aiguë*, Thèse de Paris, 1924.
- GRENET, LEVENT et ISAAC GEORGES. — *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1933.
- HALLE et GARNIER. — « Leucémie aiguë à forme de purpura fulminans », *Pédiatrie*, août 1930.
- HART. — « Leucémie lymphatique infantile aiguë », *The Lancet*, 25 juin 1938.
- HUTINEL et MORTIN. — « Leucémie aiguë à forme d'hémogénie. Mort brutale par complications cérébrales », *Bulletin de la Société de pédiatrie de Paris*, juin 1919.

- KATSIYE KATO. — « Hematology and Pathology of leucemie reticulo-endotheliosis », *The Journal of Pédatrie*, p. 779-692, vol. 8, 1936.
- LAPORTE-DARNAUD et GOURDON. — « Leucémie aiguë à début agranulocytaire », *Société de médecine, chirurgie et pharmacie de Toulouse*, octobre 1937.
- LAUBRY (Ch.). — « Maladies du sang et des organes hématopoïétiques », *Dans le traité de médecine de G. Douin*, 1933.
- LAVEDAN. — « Contribution à l'étude hématologique de la leucémie embryonnaire, thèse de Paris, 1922.
- LEREBOULLET et BOULANGER-PILET. — « La leucémie aiguë chez l'enfant », *Paris Médical*, 3 novembre 1923.
- LESNE, CLÉMENT et BARUK. — « Deux cas de leucémie aiguë chez l'enfant », *Bulletin de la Société de pédiatrie*, 1924.
- MALLARMÉ. — *Le myélogramme*, thèse de Paris, 1937.
- MILHIT et LAMY (M.). — « Les anémies preleucémiques », *Bulletin et mémoire de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 octobre 1935.
- MILHIT, LAMY (M.). — « Leucose hémorragique suraiguë », *Bulletin et mémoire de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 octobre 1935.
- MILHIT, M^{lle} PAPAIOANNOU et FOUQUET (J.). — « Anémie pernicieuse chez une enfant spénectomisée, mort par leucémie lymphatique aiguë », *Bulletin et mémoire de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, p. 802, juin 1933.
- MILA PIERCE. — « Childhood leucemia », *The Journal of Pediatrics*, p. 66-95, vol 8, 1936.
- MILLES (S.). — « Acute lymphatic leucemia in childhood », *The Journal of pédiatrics*, p. 635, vol. 6, 1935.
- MYRL HARRIS, SAMUEL HURWITZ. — « Myelogenous leukemia in infancy », *Arch. of Pediatrics*, vol. LIII, 1936.
- NOBECOURT. — *Clinique médicale des enfants* (Affections des organes hémolympopoïétiques et du sang), p. 107 et 129, 1931.
- NEAGELI. — *Blutkrankheiten und Blutdiagnostic*, Berlin, 1931.

- NOBECOURT, GIRAUD et RICHET fils. — « Syndromes cliniques intermédiaires entre l'anémie pernicieuse aiguë et la leucémie aiguë », *Bulletin et mémoire de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 21 juin 1918.
- PASCHLAU. — « Leukämische Knochenveränderungen und Röntgenbild », *Klinische Wochenschrift*, 6 octobre 1934, p. 1430.
- POLLMANN. — « Ein Fall von Leukämie bei Neugeborenen », *Münchener medizinische Wochenschrift*, 11 janvier 1928.
- POYNTON et LIGHWOOD. — « Lymphatic leukemia with infiltration of periosteum simulating acute rheumatism », *The Lancet*, p. 1191, 1932.
- SABRAZES. — « A propos de la leucémie aiguë », *Archive des maladies du cœur*, 1921.
- SMITH. — « Un cas de leucémie aiguë chez un nourrisson », *American Journal of Diseases of Childhood*, Février 1921.
- TERRIEN. — « Leucémie aiguë infantile à type lymphadénique et osseux », *Bulletin et mémoire de la Société médicale des Hôpitaux*, p. 634, 1935.
- TRAN-VAN-DOC. — Thèse de Paris, 1935.
- WACHI (M^{lle}). — *Leucémie à grandes cellules indifférenciées chez l'enfant*, thèse de Paris, 1924.
- WEILL-HALLE-ABARYE et PENCY. — *Bulletin de la Société de Pédiatrie*, Paris, 1933.
- WEILL et DUFOUR. — *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 18 décembre 1923.
- WEIL (P.-E.) et PERLES (S.). — *La ponction sternale*, Masson, 1938.
- WILLI (H.). — *Die leucosen im Kindesalter*, S. Karger, 1936

